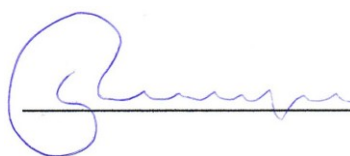


Aus der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie
(*Direktor: Prof. Dr. med. Olav Jansen*)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

SPINALE UND SUPRASPINALE VERARBEITUNG
CAPSAICIN-INDUZierter ALLODYNIE UND
HYPERALGESIE

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
TORGE REMPE
aus **Kiel**
Kiel, 2015



(Torge Rempe)

1. Berichterstatter:	PD Dr. med. Janne Gierthmühlen
2. Berichterstatter:	PD Dr. med. Marcus Both
Tag der mündlichen Prüfung:	14.04.2015

Zum Druck genehmigt:	Kiel, den 18.02.2015
----------------------	----------------------

gezeichnet:	Prof. Dr. med. Markus Bleich (Vorsitzender der Prüfungskommission)
-------------	---

Inhaltsverzeichnis

	S.
• Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einführung	8
1.1. Nozizeptorschmerz	8
1.1.1. Primäre nozizeptive Afferenz	8
1.1.2. Spinale Verschaltung	9
1.1.3. Supraspinale Ziele	10
1.2. Neuropathischer Schmerz	11
1.2.1. Definition und Epidemiologie	11
1.2.2. Experimentelle Schmerzmodelle	12
1.2.3. Flare-Reaktion, Hyperalgesie und Allodynie	12
1.2.4. Periphere Sensibilisierung	13
1.2.5. Zentrale Sensibilisierung	14
1.2.5.1. Mechanismen auf spinaler Ebene	15
1.2.5.2. Supraspinale Schmerzmodulation des Hirnstamms	16
1.2.5.2.1. Medulla oblongata	17
1.2.5.2.2. Pons	19
1.2.5.2.3. Mesencephalon	20
1.3. Magnetresonanztomographie	21
1.3.1. Physikalische Grundlagen	21
1.3.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie	24
1.4. Aufgabenstellung	25
2. Methodik	26
2.1. Probanden	26
2.2. Psychophysikalische Testung	26
2.2.1. Edinburgh Handedness Inventory	26
2.2.2. Bestimmung der Temperaturschwellen	27
2.2.3. Bestimmung des Schmerz- und Temperaturerlebens	28
2.3. Funktionelle Magnetresonanztomographie	28
2.3.1. Protokoll	28
2.3.2. Datenerhebung	29
2.4. Sensibilisierung mittels des Hitze/Capsaicin-Modells	30

2.5. Datenanalyse	31
3. Ergebnisse	36
3.1. Stabilität des Modells	36
3.1.1. Stichprobenumfang	36
3.1.2. Temperaturschwellen	36
3.1.3. Schmerzintensität und –qualität	36
3.1.4. Wirkung der Sensibilisierung	37
3.2. Thermische Messungen	39
3.2.1. Nicht-schmerzhafte Temperaturmessung vor Capsaicin	39
3.2.2. Schmerzhafte Temperaturmessung vor Capsaicin	41
3.2.3. Schmerzhafte Temperaturmessung nach Capsaicin	42
3.2.4. Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse der Temperaturmessungen	43
3.3. Mechanische Messungen	46
3.3.1. Mechanische Messung vor Capsaicin	46
3.3.2. Mechanische Messung nach Capsaicin	49
3.3.3. Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse der mechanischen Messungen	51
4. Diskussion	53
4.1. Analyse und Vergleich der Ergebnisse in Bezug auf die Fachliteratur und andere fMRT-Studien	53
4.1.1. Myelon	53
4.1.1.1. Ipsilaterales Rückenmarkshinterhorn	53
4.1.1.2. Kontralaterales Rückenmarkshinterhorn	55
4.1.1.3. Ventrales Myelon	56
4.1.2. Hirnstamm	57
4.1.2.1. Mesencephalon	57
4.1.2.1.1. Periaquäduktale Graue Substanz	57
4.1.2.1.2. Nucleus cuneiformis	58
4.1.2.1.3. Nucleus ruber	60
4.1.2.2. Pons	60
4.1.2.3. Rostrale Medulla oblongata	62
4.1.2.4. Kaudale Medulla oblongata	64
4.2. Limitationen	65

4.2.1. Unbeabsichtigte und inkonstante Sensibilisierungen	65
4.2.2. Geringe räumliche Auflösung in Myelon und Hirnstamm	66
4.2.3. Voxel-basierte Kontrastdarstellung	66
4.3. Schlussfolgerung	66
5. Zusammenfassung	68
6. Literaturverzeichnis	70
7. Anhang	84
7.1. Zustimmung der Ethik-Kommission	84
7.2. Danksagung	85
7.3. Lebenslauf	86

Abkürzungsverzeichnis

BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CCK	Cholecystokinin
CDT	Cold Detection Threshold (Kalt-Detektionsschwelle)
CGRP	Calcitonin-Gene-Related-Peptide
CPT	Cold Pain Threshold (Kälteschmerzschwelle)
DLF	dorsolateraler Funiculus
DLPT	dorsolaterales pontines Tegmentum
DNIC	diffuse noxious inhibitory control (diffuse inhibitorische Schmerzkontrolle)
EAS	exzitatorische Aminosäuren
EXIN	exzitatorisches Interneuron
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	γ-Aminobuttersäure
HPT	Heat Pain Threshold (Hitzeschmerzschwelle)
HT	High Threshold
ININ	inhibitorisches Interneuron
LT	Low Threshold
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NAS	Numerische Analogskala
NCF	Nucleus cuneiformis
NK1	Neurokinin 1
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
n(voxel)	Anzahl der Voxel
NOI	Nucleus olivaris inferior
NPY	Neuropeptid Y
NR	Nucleus ruber
NRM	Nucleus raphe magnus
NS	nociceptive-specific
PAG	periaquäduktale Grau (zentrales Höhlengrau)
PBN	Nucleus parabrachialis
PLS	Partial least squares

SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SEEP	Signal Enhancement by Extravascular Water Protons
SEM	Standard Error of the Mean (Standardfehler des Mittelwerts)
SRD	Subnucleus reticularis dorsalis
TE	time to echo (Echozeit)
TR	time to repeat (Repetitionszeit)
ROI	Region of Interest
RVM	Rostrale ventromediale Medulla oblongata
WDR	wide-dynamic range
WDT	warm detection threshold (Warm-Detektionsschwelle)
$\Delta(S)$	Signalveränderung
$\Delta(S/S)$	Signalveränderung in Prozent

1. Einführung

Schmerz wird von der IASP (International Association for the Study of Pain) als ein „unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung assoziiert ist“, definiert (Merskey u. Bogduk, 1994).

Ein länger als 3 Monate andauernder und somit chronischer Schmerz ist mit einer Prävalenz von bis zu 20% in der erwachsenen Bevölkerung eines der größten Volksleiden unserer heutigen Generation. Seine jährlichen volkswirtschaftlichen Kosten werden dabei in der Europäische Union auf bis zu 200 Milliarden Euro geschätzt (Tracey u. Mantyh, 2007).

Es ist deshalb unbedingt erforderlich, die physiologischen und pathologischen Mechanismen der Schmerzverarbeitung zu verstehen, um gezielte Therapieansätze für chronische Schmerzzustände zu erhalten und damit das Leiden vieler Menschen zu lindern.

Descartes verglich die menschliche Schmerzverarbeitung in seiner erst nach seinem Tod 1662 veröffentlichten „Abhandlung über den Menschen“ mit einer an einem Band befestigten Glocke (Descartes, 1662, **Abb. 1**). Diese einfache Betrachtungsweise hat sich über die Jahre durch Bemühungen vieler Forscher und ihrer diversen Schmerzstudien zu unserem heutigen komplexen Verständnis der Schmerzverarbeitung gewandelt. Dabei wird grundsätzlich zwischen den über Sinnesrezeptoren vermittelten Nozizeptorschmerzen und den durch eine Läsion des Nervensystems verursachten neuropathischen Schmerzen unterschieden.



Abb. 1: Schmerzweiterleitung aus Sicht Descartes (Descartes, 1662)

1.1. Nozizeptorschmerz

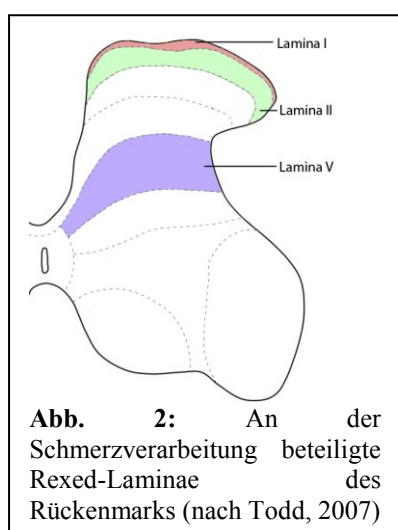
1.1.1. Primäre nozizeptive Afferenz

Schmerz wird physiologisch über Nozizeptoren vermittelt, d.h. für Schmerzreize spezifische Sinnesrezeptoren. Schon 1906 beschrieb Sherrington die Existenz dieser primären sensiblen Neuronen, die durch potentiell gewebeverletzende Stimuli aktiviert werden (Sherrington, 1906). Sie bestehen aus dünn myelinisierten A δ -Fasern oder nicht myelinisierten C-Fasern, die bezüglich ihrer unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten zwei verschiedene Schmerztypen vermitteln. Die schnelleren A δ -Fasern (6 - 25 ms⁻¹) sind dabei für den ersten stechenden Schmerz verantwortlich, die langsameren C-Fasern (1 ms⁻¹) hingegen für den später folgenden dumpfen Schmerz (Julius u. Basbaum, 2001). Nozizeptoren funktionieren

überwiegend polymodal und kodieren sowohl mechanische, thermische als auch chemische Reize (Bessou u. Perl, 1969). Die Zellkerne der für die Nozizeption verantwortlichen A δ - und C-Fasern sitzen im Spinalganglion. Ihre Afferenzen ziehen in der Hinterwurzel des Spinalnervs über die DREZ (Dorsal Root Entry Zone) in das Hinterhorn des Rückenmarks.

1.1.2. Spinale Verschaltung

Die primären nozizeptiven Afferenzen innervieren Neurone der Rexed-Zonen I (vor allem A δ -Fasern), II (vor allem C-Fasern) und V (**Abb. 2**). Dabei beherbergen Lamina I und V vor



allem Projektionsneurone und Lamina II vor allem Interneurone (Rosenow et al., 2005). Bei den in diesen Zonen liegenden nozizeptiven Neuronen werden zwei verschiedene Arten anhand ihrer Reizschwelle unterschieden: Während NS (Nociceptive-specific) Neurone eine hohe Reizschwelle (HT (High-Threshold) Neurone) besitzen und spezifisch schmerzhafte Reize kodieren, zeigen WDR (Wide Dynamic Range) Neurone eine niedrige Reizschwelle und einen großen Aktivierungsbereich durch ihre weiten rezeptiven Felder. So kodieren sie sowohl nicht schmerzhafte als auch

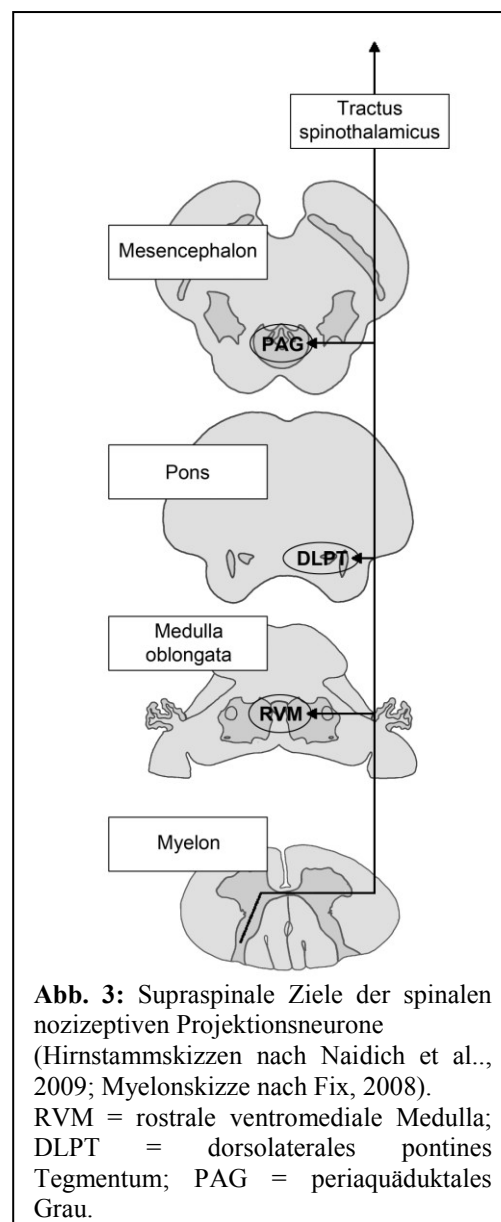
schmerzhafte Reize. Des Weiteren sprechen sie als polymodale Neurone auf mechanische, thermische und chemische Reize an und kodieren dementsprechend Stimuli von sowohl C- und A δ -Fasern als auch mechanosensiblen A β -Fasern. Zusätzlich zu den beiden nozizeptiven Zelltypen sind in den spinalen nozizeptiven Arealen auch sogenannte NON-N (nicht nozizeptive) Zellen vorhanden, die das Maximum ihres Aktionspotentials jedoch schon vor der Schmerzschwelle erreichen (LT (Low Threshold)) und somit normalerweise nicht an einer Schmerzempfindung beteiligt sind (Millan, 1999, Egle et al., 2003).

In der Marginalzone (Lamina I) unterschieden Christensen und Perl schon 1970 verschiedene Zelltypen aufgrund ihres unterschiedlichen Antwortverhaltens. In ihr sind sowohl schmerzspezifische NS-Neurone mit A δ -Faser-Afferenzen, Thermorezeptor-spezifische COOL- oder WARM-Neurone, sowie polymodale nozizeptive HPC (Heat Pinch Cold) Neurone mit C-Faser-Afferenzen vertreten (Christensen u. Perl, 1970). Diese reagieren gleichermaßen auf Hitze, mechanische Reize und Kälte und werden für die Brennschmerzkomponente verantwortlich gemacht (Craig u. Dostrovsky, 2001, Craig, 2004). In der tieferen Lamina V liegen dagegen in erster Linie WDR-Neurone (Ritz u. Greenspan, 1985). Im Unterschied zu diesen vorwiegend mit Projektionsneuronen bestückten Rexed-

Zonen I und V besteht die zellreiche Substantia gelatinosa (Lamina II), in der der Großteil der C-Faser-Afferenzen endet, aus kleinen exzitatorischen (EXIN) und inhibitorischen (ININ) Interneuronen, die in hohem Maße sowohl untereinander als auch mit den anderen Laminae verschaltet sind. Während dabei die EXINs über ihre Efferenzen in die Laminae I und V Projektionsneurone aktivieren, spielen ININs eine wichtige Rolle in der Schmerzregulation (Cervero u. Iggo, 1980, Craig u. Dostrovsky, 2001).

1.1.3. Supraspinale Ziele

Um ihre supraspinalen Ziele zu erreichen, ascendieren die Fasern der Projektionsneurone des Hinterhorns in unterschiedlichen Bahnen. Entweder kreuzen sie über die Commissura alba und sind monosynaptisch mit ihren supraspinalen Zielen verschaltet oder sie ziehen erst ipsilateral im dorsolateralen Funiculus zu höhergelegenen zervikalen und medullären Kernen (Millan, 1999). Die gekreuzten Fasern erreichen über den ventrolateralen Funiculus im Tractus spinothalamicus den Thalamus, im Tractus spinoreticularis verschiedene Kerngebiete der Formatio reticularis des pontomedullären Hirnstamms (Ncll. gigantocellularis, paragigantocellularis und dorsalis reticularis) und im Tractus spinomesencephalicus das periaquäduktale Grau (PAG), den Nucleus cuneiformis (NCF) und den im dorsolateralen pontinen Tegmentum (DLPT) liegenden Ncl. parabrachialis (PBN) (Tracey, 2005, Pappagallo, 2005, **Abb. 3**). Letzterer wird zusätzlich über den Tractus spinoparabrachio-amygdaloydis und -hypothalamicus im dorsolateralen Funiculus innerviert (Bernard et al., 1996), in dem auch Teile der spinothalamischen Bahnen verlaufen (Apkarian u.



Hodge, 1989). Von all diesen Regionen erhalten PBN und Thalamus den größten Anteil der spinalen nozizeptiven Afferenzen des Myelons (Hunt u. Mantyh, 2001).

Die ipsilateral verlaufenden polysynaptischen Bahnen werden entweder auf Höhe des zervikalen Halsmarks C1-C3 im Nucleus cervicalis lateralis (spinocervicaler Trakt) oder in den Nuclei gracilis und cuneatus in der kaudalen Medulla verschaltet, bevor sie kreuzen, um kontralateral im medialen Lemniscus zum Thalamus zu ziehen (Berkley u. Hubscher, 1995, Al-Chaer et al., 1997). Der Thalamus verschaltet die nozizeptive Information in verschiedene Regionen des Kortex. Diese wurden durch eine große Metaanalyse von Schmerzstudien als primäre und sekundäre somatosensorischer Areale (Brodmann-Areale 1 und 2), Inselrinde, Cortex cingularis anterior und die prefrontalen Cortices identifiziert (Apkarian et al., 2005).

1.2. Neuropathischer Schmerz

1.2.1. Definition und Epidemiologie

Im Gegensatz zu dem eben beschriebenen nozizeptiven Schmerz wird der neuropathische Schmerz nicht durch einen exogenen nozizeptiven Stimulus, sondern durch eine Läsion oder Dysfunktion des zentralen oder peripheren Nervensystems verursacht (Merskey u. Bogduk, 1994). Die häufigsten Ursachen für den zentralen neuropathischen Schmerz sind der ischämische und hämorrhagische Insult, traumatische Rückenmarksschädigungen und die multiple Sklerose. Dabei ist die Prävalenz der Entwicklung von Schmerzen nach einem Hirninfarkt mit 8,4% deutlich niedriger als nach Rückenmarksverletzungen, bei denen 41% der Patienten im Segment der Verletzung bzw. 34% der Patienten unterhalb der verletzten Region neuropathische Schmerzen entwickelten. Weitere Ursachen für zentrale neuropathische Schmerzen sind ZNS-Tumore sowie traumatische Kopfverletzungen und Epilepsien (Attal u. Bouhassira, 2005).

Die für den peripheren neuropathischen Schmerz verantwortlichen Neuropathien zählen mit 2,4% in der Allgemeinbevölkerung und mit bis zu 8% im höheren Lebensalter zu einer der häufigsten neurologischen Krankheiten. Ursächlich sind dabei traumatische und multiple Mononeuritiden sowie Polyneuropathien. Davon sind an erster Stelle die durch Alkoholkonsum und Diabetes mellitus verursachten Polyneuropathien zu nennen. So entwickeln 10-20% der an Diabetes mellitus leidenden Patienten im Verlauf ihrer Krankheit eine chronische periphere sensible Polyneuropathie. Andere Ursachen sind Malignome, Medikamente wie Cisplatin oder Disulfiram, Noxen wie Acrylamid oder Arsen sowie Infektionen mit HIV oder Borrelien (Scadding u. Koltzenburg, 2006).

Die für den neuropathischen Schmerz charakteristische Trias besteht aus brennenden Spontanschmerzen, evozierten Schmerzen und einschießenden Schmerzattacken (Dworkin, 2002), an denen bis zu fünf Prozent der Allgemeinbevölkerung (Daousi et al., 2004) und bis

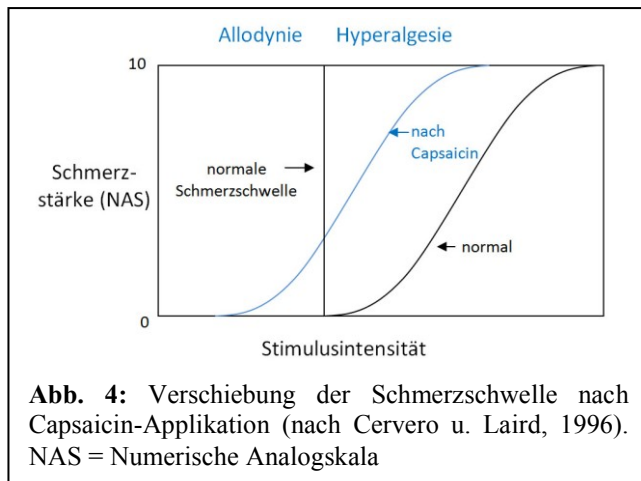
zu 49 Prozent der in Schmerzkliniken behandelten Patienten leiden (Freynhagen, 2007). Durch diese Schmerzen sind die betroffenen Patienten dabei sowohl im Berufsleben als auch in ihren alltäglichen Tätigkeiten beeinträchtigt (McDermott et al., 2006).

1.2.2. Experimentelle Schmerzmodelle

Für eine gezielte Behandlung von neuropathischen Schmerzen ist das Verständnis der Vorgänge zur Entstehung und Aufrechterhaltung von neuropathischen Schmerzen unabdingbar. Dafür wurden verschiedene experimentelle Schmerzmodelle entwickelt, wovon zwei seit längerer Zeit etablierte Modelle die Applikation von hohen Temperaturreizen (Raja et al., 1984, Dahl et al., 1993) und die Applikation des Alkaloids Capsaicin (8-methyl-N-vanillyl-6-Nonamid), dem scharfen Inhaltsstoff der Paprika, sind (Simone et al. 1989, 1991, LaMotte et al., 1991, 1992). Sowohl höhere Temperaturen ($\geq 43^{\circ}\text{C}$ (Leffler et al., 2006)) als auch Capsaicin aktivieren dabei den VR1 (Vanilloid-Rezeptor 1), einen unspezifischen Kationenkanal der TRPV (Transient Receptor Potential Vanilloid) - Unterfamilie. Dieser wird vor allem an Nozizeptor-Endungen exprimiert und induziert durch Ionen-Einwärtsströme ein Aktionspotential der zugehörigen C-Faser. Das Hitze/Capsaicin-Modell, eine Kombination des Temperatur- und des Capsaicin-Modells, gilt als ein besonders stabiles experimentelles Modell des neuropathischen Schmerzes (Petersen u. Rowbotham, 1999).

1.2.3. Flare-Reaktion, Hyperalgesie und Allodynie

Eine hochschwellige und langandauernde Stimulation von peripheren Nervenfasern, die die Grundlage für Schmerzmodelle und ein Erklärungsmodell für die Entstehung von neuropathischen Schmerzen bildet, hat eine Rötung der Haut (Flare) und eine Herabsetzung der Schmerzschwelle zur Folge. Dabei werden mit Hyperalgesie und Allodynie zwei verschiedene Formen der Sensibilisierung unterschieden. Bei hyperalgetischen Schmerzzuständen erhöht sich so die Stimulusintensität eines schon vorher schmerzhaften Reizes, wodurch dieser als schmerzhafter empfunden wird. Bei der Allodynie hingegen ändert sich die Qualität des applizierten Stimulus und ein vorher nicht schmerzhafter Reiz wird als schmerzhaft empfunden (Merskey u. Bogduk, 1994, **Abb. 4**). Diese Phänomene beobachtete Lewis schon 1935 und zeigte dabei nach lokalen Hautverletzungen an gesunden Probanden eine Flare-Reaktion und eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit sowohl innerhalb des Bereichs der Verletzung, dem sogenannten Areal der primären Hyperalgesie, als auch in dem die Verletzung umgebenden Areal der sekundären Hyperalgesie (Lewis, 1935).



Das Areal der primären Hyperalgesie ist dabei durch eine höhere Schmerzintensität sowohl bei thermischen als auch bei mechanischen Schmerzreizen charakterisiert, während das Gebiet der sekundären Hyperalgesie zwar eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber mechanischen Schmerzreizen, nicht jedoch gegenüber thermischen Reizen

aufweist (Ali et al., 1996). Das Areal der Allodynie hat einen kleineren Durchmesser als das Gebiet der sekundären Hyperalgesie (LaMotte et al., 1991) und ist dabei bei nicht-schmerzhaften thermischen und stumpfen mechanischen Reizen identisch mit dem primär hyperalgetischen Areal. Bei bewegten Reizen hingegen ist es minimal größer, jedoch abhängig von einem vorhandenen Spontanschmerz (Koltzenburg et al., 1992).

1.2.4. Periphere Sensibilisierung

Lewis erklärte die von ihm beschriebenen Phänomene der Hyperalgesie und des Flares über periphere Mechanismen ohne Beteiligung des zentralen Nervensystems. Dieses Erklärungsmodell ist auch heute für die primäre Hyperalgesie und den Flare weitgehend etabliert. Die primäre Hyperalgesie wird dabei durch eine Sensibilisierung von peripheren Nozizeptoren verursacht, welche ein erhöhtes Antwortverhalten auf schmerzhaft thermische und mechanische Reize (LaMotte et al., 1992, Andrew u. Greenspan, 1999), eine erniedrigte Reizschwelle und eine Spontanaktivität der Nervenfasern bedingt (Treede et al., 1992, Johanek et al., 2006).

Die Grundlage für die Entstehung der Flare-Reaktion bildet eine neurogene Entzündung, die durch peripher freigesetzte Neuropeptide wie das Calcitonin-Gen-Related-Peptide (CGRP) und das Tachykinin Substanz P vermittelt wird (Foreman u. Jordan, 1984, Holzer, 1998). Diese befinden sich gehäuft in Vesikeln in den Nervenendigungen der Nozizeptoren und werden über den Axonreflex (die antidrome Fortleitung des Aktionspotentials in die Axonkollaterale) im gesamten Innervationsgebiet der C-Fasern freigesetzt (Bruce, 1913), wo sie eine Vasodilatation und Plasmaextravasation bewirken (Klede et al., 2003).

Die Größe des Flare-Areals könnte dabei durch eine Substanz P-vermittelte Degranulation von kutanen Mastzellen erklärt werden (Egle et al., 2003, Handwerker, 2006). So konnten degranulierte Mastzellen im menschlichen Gewebe nach einer Capsaicin-Applikation

vermehrt nachgewiesen werden (Bunker et al., 1991). Jedoch konnte eine Histaminfreisetzung nur bei hochkonzentrierter ($>10 \mu\text{M}$) exogener Applikation, nicht aber bei endogener Ausschüttung von Substanz P gemessen werden (Tausk u. Undem 1995, Schmelz u. Petersen, 2001).

Eine weitere Erklärung für die Größe des Flare-Areals ist der Hinterwurzelreflex. Dabei wird das Aktionspotential von der Hinterwurzel über eigentlich afferente Neurone wieder in die Peripherie geleitet, wo es zur Freisetzung von Neuropeptiden und damit zur Flare-Reaktion führt (Lin et al., 1999, Willis, 1999, Herbert u. Holzer, 2002).

1.2.5. Zentrale Sensibilisierung

Abweichend von Lewis' These postulierten Hardy et al. 1950, dass die sekundäre Hyperalgesie durch einen Mechanismus der zentralen Sensibilisierung entsteht (Hardy et al., 1950). Weitere darauffolgende Studien unterstützen diese Theorie. So beschrieben LaMotte et al. 1991, dass eine Unterbrechung der Blutzirkulation die Ausbreitung einer Capsaicin-induzierten sekundären Hyperalgesie nicht beeinflusst. Eine vor der Capsaicin-Applikation durchgeführte proximale Nervenblockade verhindert hingegen das Entstehen einer sekundären Hyperalgesie, so dass die Ursache dieses Schmerzzustands im zentralen Nervensystem zu liegen scheint (LaMotte et al., 1991). Torebjörk et al. zeigten, dass dabei spinale Neurone durch aktivierte C-Fasern gegenüber Afferenzen von myelinisierten A-Fasern sensibilisiert werden. So beschrieben sie, dass normalerweise nicht schmerzhaft Mikrostimulationen von dick myelinisierten A-Fasern nach der Applikation von Capsaicin schmerzhaft wurden. Außerdem konnten sie durch eine selektive Nervenkompression von A-Fasern das Auftreten einer sekundären Hyperalgesie verhindern, so dass diese Faserklasse für die Vermittlung der sekundären Hyperalgesie verantwortlich scheint. Spontanschmerz oder Hitzehyperalgesie wurden hingegen nicht durch die Kompression beeinflusst, so dass sie anscheinend durch die nicht blockierten C-Fasern vermittelt werden (Torebjörk et al., 1992). Jedoch kommt es auch bei der primär durch die Sensibilisierung von peripheren Nozizeptoren verursachten Hitzeallodynie und -hyperalgesie zu sekundären zentralen Veränderungen mit einer Erhöhung des Antwortverhaltens auf Hitzereize und einer Vergrößerung des rezeptiven Feldes von spinalen Projektionsneuronen (Hylden et al., 1989, Baumann et al., 1991, Lorenz et al., 2002).

1.2.5.1. Mechanismen auf spinaler Ebene

Grundlage der zentralen Sensibilisierung scheint eine langanhaltende C-Faser-Entladung zu sein, die sowohl bei den beschriebenen experimentellen Schmerzmodellen als auch in Folge einer Nervenfaserschädigung entsteht (Seltzer, 1995), wobei im Spinalganglion durch Kreuz-Exzitationen auch andere Afferenzen verstärkt werden können (Amir u. Devor, 1997). Dass ein solches tonisches Entladungsverhalten von C-Fasern zu hyperalgetischen Schmerzzuständen führen kann, ist auf Höhe des Hinterhorns durch zwei verschiedene Zelltypen bedingt. Die erste Zellgruppe ist dabei die der ININs (inhibitorischen Interneurone). Ihre Beteiligung an der Entstehung einer zentralen Sensibilisierung wurde erstmals durch Melzacks und Walls Gate-Control-Theory (Kontrollschrankentheorie) postuliert, die besagt, dass physiologisch eine tonische Hemmung der Projektionsneurone des Hinterhorns besteht (Melzack u. Wall, 1965). Diese wird neben supraspinaler Modulation durch ININs und ihre Neurotransmitter GABA (γ -Aminobuttersäure) und Glycin vermittelt. Ein Verlust der Hemmung scheint dabei zu Zuständen der Hyperalgesie und Allodynie zu führen, wie das Entstehen dieser Schmerzzustände durch die intrathekale Administration von GABA_A und Glycin-Rezeptorantagonisten demonstriert (Beyer et al., 1985, Roberts et al., 1986, Yaksh, 1989). Die ansonsten gehemmten Projektionsneurone des Hinterhorns zeigen so auch ein verstärktes Antwortverhalten auf mechanische Reize bei Capsaicin-induzierter Allodynie und Hyperalgesie (Simone et al. 1989, 1991).

Die zweite Neuronengruppe, die mit der Entstehung hyperalgetischer Schmerzzustände in Verbindung gebracht wird, ist die der WDR-Neurone. Bei diesen führt eine repetitive Stimulation durch kleinkalibrige Fasern zum Phänomen des „Wind Ups“, einer progressiven Erhöhung der Aktionspotentiale (Mendell, 1966), die als eine der Ursachen der zentralen Sensibilisierung angesehen wird (Woolf u. Thompson, 1991, Cervero u. Laird, 1996). Für die Mediation dieses Effekts scheinen Neuropeptide und exzitatorische Aminosäuren verantwortlich zu sein, wobei besonders Substanz P eine Schlüsselrolle spielt. So wird bei chronischen Schmerzzuständen Substanz P sowohl vermehrt im peripheren Nerven gebildet (Lembeck et al., 1981) als auch ihr Rezeptor (der Neurokinin 1 (NK1)-Rezeptor) hochreguliert (Abbadie et al., 1996). Diese Feststellungen unterstützend wurde der NK1-Rezeptor in allen Rexed-Laminae mit Nozizeptor-Afferenzen nachgewiesen (Coggeshall u. Carlton, 1997). Dabei besteht eine besondere Häufung in der Marginalzone, in der zirka 80% der Projektionsneurone den NK1-Rezeptor ausbilden (Todd, 2002). Dass dieser Rezeptor elementar für die Aufrechterhaltung eines Hyperalgesie-Stadiums ist, zeigt die intrathekale Administration von Substanz P konjugiert mit dem Cytotoxin Saporin, die die Zerstörung der

NK1 ausbildenden Neurone zur Folge hat. Durch sie wird ein deutlicher Rückgang von thermischer und mechanischer Hyperalgesie und Allodynie sowie eine reduzierte Sensibilität gegenüber stark schmerzhaften Stimuli erreicht (Mantyh et al., 1997, Nichols et al., 1999).

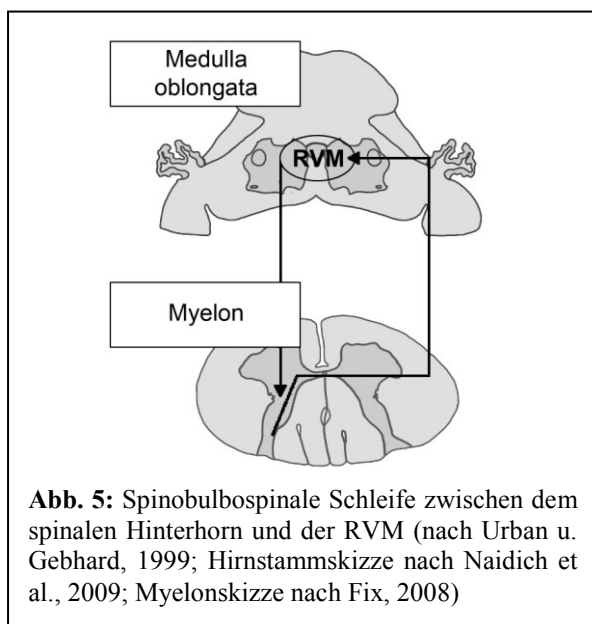
Substanz P fördert dabei die Aktivität der innervierten WDR- und NS-Neurone exzitatorisch (Kellstein et al., 1990). Diese Erregungssteigerung erreichen Substanz P wie auch andere Neuropeptide wie Dynorphin, Neurokinin A und CGRP durch eine Erhöhung der Erregbarkeit von NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) Rezeptor-Regionen in Neuronen des Hinterhorns (Dougherty u. Willis, 1991, Dubner u. Ruda, 1992, Skilling et al., 1992, Cumberbatch et al., 1995). Exzitatorische Aminosäuren (EAS) wie Glutamat sind dabei in den präsynaptischen Nervenenden von primären Schmerzafferenzen mit den Neuropeptiden Substanz P und CGRP kolokalisiert (De Biasi u. Rustioni, 1988, Merighi et al., 1991) und ihr Zusammenspiel scheint von elementarer Bedeutung für die Entstehung und Aufrechterhaltung von zentraler Sensibilisierung zu sein. So zeigten Woolf und Thompson 1991, dass durch NMDA-Antagonisten ein bestehendes Hyperalgesie-Stadium rückgängig gemacht werden konnte (Woolf u. Thompson, 1991).

1.2.5.2. Supraspinale Schmerzmodulation des Hirnstamms

In den letzten Jahrzehnten wurde nun das Augenmerk der Schmerzforschung auch auf die supraspinalen Bereiche des ZNS und ihre Rolle in der Schmerzmodifizierung gelegt. Während dort die Orte der deszendierenden Schmerzhemmung seit langem bekannt sind, rückt nun die pronozizeptive Bahnung von Schmerzreizen in den Vordergrund. Ihre Modulation scheint erstaunlicherweise in denselben Zentren des Gehirns abzulaufen, die auch für die deszendierende Hemmung verantwortlich sind. Dies ist entweder möglich durch die Ko-Lokalisierung von verschiedenen exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern oder dadurch, dass ein Neurotransmitter verschiedene Rezeptoren mit exzitatorischer oder inhibitorischer Wirkung besitzt. So sind für 5-HT 15 verschiedene Rezeptor-Subtypen bekannt, die entweder exzitatorisch oder inhibitorisch wirken (Suzuki et al., 2004). Des Weiteren kann eine deszendierende Bahnung sowohl durch Erregung von EXINs oder Projektionsneuronen als auch durch eine Hemmung von ININs im Hinterhorn oder durch eine Inhibierung der deszendierenden Hemmung erreicht werden (Millan, 2002). An einer solchen supraspinalen Schmerzmodifizierung sind mehrere Kerngebiete des Hirnstamms, die vorwiegend der *Formatio reticularis* angehören, beteiligt.

1.2.5.2.1. Medulla oblongata

Als wichtiges Zentrum der Schmerzmodulation des Hirnstamms wurde ohne Zweifel die rostrale ventromediale Medulla oblongata (RVM) identifiziert. Sie besteht aus dem in der Mittellinie liegenden Ncl. raphe magnus und der lateral anliegenden Formatio reticularis (Ncll. reticularis gigantocellularis, paragigantocellularis und magnocellularis). Der Ncl. raphe magnus wird dabei vom Ncl. cuneiformis (NCF) (Behbehani u. Zemlan, 1986) und dem PAG (Behbehani, 1995) innerviert, der Ncl. paragigantocellularis erhält wiederum direkte Afferenzen von spinalen Projektionsneuronen. Durch diese Relais-Funktion ist die RVM zentraler Bestandteil einer spinobulbospinalen Schleife und wird als die letzte Station des deszendierenden Schmerznetzwerks verstanden (Gebhart, 2004, **Abb. 5**). So kann über eine Ausschaltung der RVM durch Lidocain sowohl die deszendierende Schmerzhemmung des PAGs verhindert (Sandkühler u. Gebhart, 1984) als auch eine bestehende Hyperalgesie gebessert werden (Kovelowski et al., 2000). Während die Rolle der RVM zur



Aufrechterhaltung der sekundären Hyperalgesie unumstritten ist, wurde gezeigt, dass eine Lidocain-Injektion oder Läsionen in der RVM im Gegensatz zur sekundären Hyperalgesie keinen Effekt auf eine bestehende primäre Hyperalgesie haben (Urban u. Gebhart, 1999, Urban et al., 1999). Fields et al. haben 1983 die Neuronen der RVM bezüglich ihrer Aktivität unmittelbar vor nozizeptiven Reflexen (Wegziehreflexe bei Tieren) in drei Klassen eingeteilt: ON-Zellen, OFF-Zellen und neutrale Zellen,

wobei die ON-Zellen unmittelbar vor einem solchen Reflex ihre Aktivität erhöhen und somit für die deszendierende Bahnung von Schmerzreizen verantwortlich gemacht werden. Die OFF-Zellen vermitteln hingegen die deszendierende Hemmung. Jeder dieser drei Zelltypen innerviert dabei Rückenmarksneurone in den Laminae I, II und V (Fields et al., 1983, 1995). Ob eine Schmerzhemmung oder -bahnung erfolgt, ist des Weiteren von der Intensität des gegebenen Stimulus in der RVM abhängig. So wirken hohe Stimulusintensitäten (50-100 μ A) antinozizeptiv, geringere (5-25 μ A) hingegen pronozizeptiv (Zhuo u. Gebhart, 1997, Porreca et al., 2002).

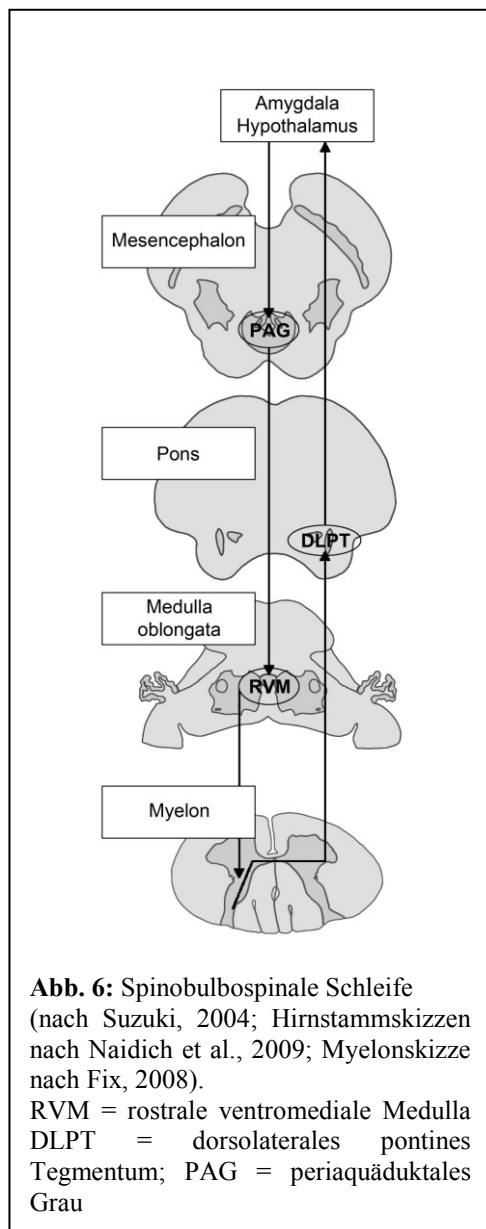
Während es große Übereinstimmung gibt, dass die deszendierende Hemmung cholinerg und monoaminerg über den ipsilateralen dorsolateralen Funiculus (DLF) verläuft (Urban u. Gebhard, 1999), wird der Verlauf der deszendierenden Bahnung noch kontrovers diskutiert. Einige Autoren schreiben diesen dem DLF zu, da seine Stimulation neben der Inhibierung von Zellen im tieferen Hinterhorn auch zu einer Erregung von Neuronen in der Lamina I führt, die nur zum Teil durch antidrome Aktivierung von aufsteigenden Fasern zu erklären ist (McMahon u. Wall, 1988). Des Weiteren lindert eine ipsilaterale Läsion des DLF eine bestehende Hyperalgesie (Ossipov et al., 2000). Bei anderen Studien hingegen zeigte eine Transsektion des DLF keinen negativen Effekt auf die Pronozizeption. So vertreten Zhuo und Gebhart die Theorie, dass die nozizeptive Bahnung serotonerg über den ipsilateralen ventralen und ventrolateralen Funiculus verläuft und über 5-HT₁-Rezeptoren vermittelt wird (Zhuo u. Gebhart, 1991, 1997).

Zur Mediation der deszendierenden Schmerzbahnung in der RVM spielt unter anderem Cholezystokinin (CCK) eine entscheidende Rolle. So hat eine CCK-8 Injektion in die RVM einen hyperalgetischen Effekt und eine Injektion des CCK-Rezeptorantagonisten L365,260 konnte eine verminderte Morphinantwort bei Ratten mit Spinalnerv-Ligation wiederherstellen (Kovelowski et al., 2000). Neben CCK zeigen auch Neurotensin, exzitatorischen Aminosäuren (EAS) und NO einen Effekt auf die deszendierende Bahnung (Porreca et al., 2002).

Neben der RVM existiert in der kaudalen Medulla oblongata mit dem dorsolateral gelegenen Subnucleus reticularis dorsalis (SRD) eine weitere wichtige Struktur zur Schmerzmodifikation. Er bildet mit Projektionsneuronen der Laminae I und V des Hinterhorns eine eigene spinobulbospinale Schleife. Als Innervationsgebiete im Hinterhorn gelten dabei die bilateralen tieferen Laminae sowie die ipsilaterale Marginalzone (Taveres u. Lima, 1994). Dadurch greift der SRD sowohl in die antinozizeptive als auch in die pronozizeptive Schmerzregulation ein. Dass der SRD Anteil an der deszendierenden Bahnung hat, wird unter anderem dadurch deutlich, dass Ratten mit einer zugefügten bilateralen Läsion in diesem Kerngebiet eine deutlich geringere Hyperalgesie nach Formalin- oder Quinolinsäure-Applikation entwickeln (Almeida et al., 1996, 1999). Des Weiteren ist die Antwort von WDR-Neuronen auf gleichbleibende noxische Reize bei einer Glutamat-Applikation in den SRD gesteigert (Dugast et al., 2003). Andererseits ist der SRD auch in der deszendierenden Schmerzhemmung involviert. Dabei scheint er im Gegensatz zur PAG-RVM-Achse für die Mediation der diffusen inhibitorischen Schmerzkontrolle (DNIC) verantwortlich zu sein. Diese führt bei einer schmerzhafter Stimulation in verschiedenen

Körperregionen zu einer diffusen Inhibierung des Antwortverhaltens von Hinterhornneuronen auf schmerzhaft Reize (Ossipov et al., 2010), ein Mechanismus, den sich zum Beispiel die Akkupunktur zu Nutzen macht (Le Bars, 2002, Fields et al., 2006).

1.2.5.2.2. Pons



Im Pons bilden die im parabrachialen Komplex (A7) bzw. im Locus coeruleus (A6) liegenden noradrenergen Neuronengruppen das dorsolaterale pontine Tegmentum (DLPT), das im besonderen Maße an der supraspinalen Schmerzmodulation beteiligt ist. Zum einen entsendet das DLPT eigene noradrenerge Efferenzen zum Rückenmarkshinterhorn (Clark u. Proudfit, 1991a, 1991b), zum anderen erhält es aber auch den größten Anteil aller nozizeptiven spinalen Afferenzen (Hunt u. Mantyh, 2001) und bildet so die erste Station der schon beschriebenen spinobulbospinalen Schleife mit ihren nachfolgenden Stationen Amygdala, Hypothalamus, PAG und RVM (**Abb. 6**, Suzuki et al., 2004). Zusätzlich ziehen auch supraspinale Efferenzen von mesencephalen (PAG) und medullären (RVM) Kerngebieten zum DLPT. Da eine elektrische Stimulation der RVM, die selbst über keine noradrenergen Neuronen verfügt, zu einem Anstieg von Noradrenalin im Rückenmark führt, scheinen die Neurone des DLPT diesen Anstieg zu verursachen, da sie die primären noradrenergen Efferenzen zum Hinterhorn führen (Fields et al., 2006). Dort liegende spinothalamische

Projektionsneurone zeigen eine direkte katecholaminerge Innervation (Westlund et al., 1990) und eine elektrische Stimulation der A7-Neuronengruppe (Yeomans et al., 1992) sowie des Locus coeruleus (West et al., 1993) führt zu einer spinalen Antinozizeption. Diese antinozizeptive Wirkung des DLPT wird über eine durch α_2 -Adrenozeptoren vermittelte direkte Hemmung der Hinterhornneurone erreicht (Ossipov u. Porreca, 2006), so dass eine spinale Noradrenalin-Applikation zu einer Hyperpolarisation ihres Membranpotentials führt

(North u. Yoshimura, 1984). Zusätzlich vermittelt das DLPT auch eine indirekte noradrenerge Hemmung über die Aktivierung von ININs (Millar u. Williams, 1989, Gassner et al., 2009).

Ein Ausbleiben dieser noradrenergen Modulation des DLPT ist an der Entstehung von neuropathischen Schmerzzuständen beteiligt, wie die Applikation von $\alpha 2$ -Adrenozeptor-Antagonisten belegt. Diese bewirkt sowohl die Erhöhung des Antwortverhaltens von Hinterhornneuronen auf periphere C-Faser-Afferenzen bei Carrageen-induzierten Entzündungen (Stanfa u. Dickenson, 1994) als auch die Auslösung einer Mechano- und Kälteallodynie bei bestehender Nervenligation (Xu et al., 1999). Des Weiteren zeigt sich nach einer Transsektion des N. suralis eine bilaterale Erhöhung der Expression der Transkriptionsfaktoren Fos und pCREB (phosphoryliertes cAMP response element-binding protein) innerhalb des Locus coeruleus korrelierend mit der Intensität der entstandenen Hyperalgesie, was die pronozizeptive Bedeutung des DLPT bei der Aufrechterhaltung von hyperalgetischen Schmerzzuständen verdeutlicht (Brightwell u. Taylor, 2009).

1.2.5.2.3. Mesencephalon

Als wichtige Strukturen der Schmerzmodulation des Mesencephalons gelten das periaquäduktale Grau (PAG), der Ncl. cuneiformis und der Ncl. ruber. Das PAG ist seit langer Zeit für seine antinozizeptive Funktion bekannt und Reynolds zeigte schon 1969, dass eine Stimulation des PAG eine so starke Analgesie verursacht, dass unter ihr sogar ein chirurgischer Eingriff vorgenommen werden kann (Reynolds, 1969). Neben diesen analgetischen Eigenschaften zeigen neuere Studien auch eine Beteiligung des PAGs in der deszendierenden Bahnung von Schmerzreizen. So wirkt eine Lidocain-Injektion in das PAG in gleicher Weise gegen eine bestehende Allodynie wie eine Injektion in die RVM (Pertovaara et al., 1996), die wiederum vom PAG innerviert wird. Deshalb wird davon ausgegangen, dass das PAG mit seinen zahlreichen Afferenzen und seinen Efferenzen zur RVM einen zentralen Teil der schon erwähnten pronozizeptiven spinobulbospinalen Schleife darstellt. Zusätzlich erhält das PAG auch selbst eine bedeutende Anzahl von Marginalzonen-Afferenzen (Mouton u. Holstege, 1998). Der Transmitter der deszendierenden Bahnung scheint dabei sowohl im PAG als auch in der RVM CCK zu sein. Das PAG besitzt eine große Anzahl von CCK₂-Rezeptor ausbildenden Neuronen, deren Deletion die Entstehung einer Hyperalgesie verhindert. Neben seiner pronozizeptiven Transmitter-Funktion interferiert CCK auch mit dem Opioid-System und erniedrigt die Entladungsrate der PAG-Neurone. So verschlechtert die Mikroinjektion eines CCK-Agonisten in das PAG eine systemische Morphin-Analgesie, während die Mikroinjektion eines CCK-Antagonisten sie verstärkt

(Lovick, 2008). Neben der Innervation der RVM und der parabrachialen Kerne projizieren die Neurone des PAGs zusätzlich über die Neuropeptide SP und CCK auch direkt in das Hinterhorn des Rückenmarks (Skirboll et al., 1983).

Die zweite für die Schmerzmodifikation verantwortliche Struktur im Mesencephalon ist der Ncl. cuneiformis (NCF). Eine elektrische Stimulation des NCF führt so zu einer Naloxon- und Scopolamin-sensitiven Analgesie (Zemlan u. Behbehani, 1988). Diese endogene Schmerzhemmung wird durch NMDA-Rezeptoren vermittelt und ebenfalls über eine Innervation der RVM erreicht (Haghparast et al., 2007, 2008).

Auch der Ncl. ruber (NR) besitzt neben seiner bekannten Aufgabe als wichtige Schaltstelle der Motorik eine Rolle in der Schmerzverarbeitung. Dabei gibt es Indizien für eine Beteiligung des NR sowohl bei der deszendierenden Bahnung als auch gleichermaßen bei der deszendierenden Hemmung. So wird durch eine NR-Stimulation eine Analgesie erreicht, die durch eine Lidocain-Injektion in die RVM verringert werden kann (Jaggi u. Singh, 2011). Die pronozizeptive Bedeutung des NR wurde hingegen erst bei einigen neueren Tierexperimenten nachgewiesen. So war bei Mäusen mit chronischen neuropathischen Schmerzen nach einer vorgenommenen Nervenligation eine erhöhte Konzentration von Nerve Growth Factor (NGF), Interleukin-1 β (IL-1 β) und Tumor Nekrose Faktor- α (TNF- α) im NR nachweisbar. Zudem verminderte eine Mikroinjektion von anti-NGF, anti-IL-1 β (>1 ng) oder anti-TNF- α (<2 μ g/ml) in den kontralateralen Ncl. ruber die nach der Ligation entstandene mechanische Allodynie der Testtiere (Jing et al., 2009, Wang et al., 2008, Li et al., 2008).

1.3. Magnetresonanztomographie

1.3.1. Physikalische Grundlagen

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein von den Nobelpreisträgern Lauterbur und Mansfield unabhängig voneinander entwickeltes Verfahren, das auf der makroskopischen Sichtbarmachung der Eigendrehung (Spin) von subatomaren Teilchen beruht. Dabei ist für die MRT vorrangig der Spin des Wasserstoffatoms von Bedeutung, was durch die Häufigkeit von H⁺ Protonen im menschlichen Körper zu erklären ist. Durch ihre Eigendrehung erzeugen die Wasserstoffatome ein eigenes Magnetfeld, dessen Ausrichtung ohne ein vorhandenes äußeres Magnetfeld zufällig orientiert ist. Wenn sich die Protonen jedoch in einem Magnetfeld wie z.B. einer MRT-Röhre befinden, ändert sich ihre zufällige Ausrichtung und sie richten sich entweder parallel oder antiparallel zu dem bestehenden äußeren Feld aus. Da jedoch eine parallele Ausrichtung energetisch günstiger ist, entsteht ein Überschuss von sich parallel ausrichtenden Spins, der von thermischen Fluktuationen abhängig ist und über die

Boltzmann-Verteilung ($N_{\text{parallel}}/N_{\text{antiparallel}} = e^{\gamma h B / (2\pi k T)}$) bestimmt wird. Diese wird neben zwei Konstanten (Planck-Konstante $h = 6.626 \times 10^{-34} \text{ J s}$ und Boltzmann-Konstante $k = 1.381 \times 10^{-23} \text{ J / K}$) aus der Raumtemperatur T , der Feldstärke B sowie dem gyromagnetischen Verhältnis γ gebildet, wobei letzteres eine für jede Teilchenart charakteristische Konstante ist und für Protonen $42,5 \text{ MHz/T}$ beträgt. Bei Raumtemperatur ergibt sich so ein Überschuss von 5-7 ppm (parts per million) von sich parallel ausrichtenden Spins. Dieser an sich geringe Überschuss führt jedoch makroskopisch zu einer messbaren Gesamtmagnetisierung (M_0). Das dafür benötigte starke äußere Magnetfeld wird für Klinik und Forschung durch ein MRT-Gerät erzeugt und beträgt bei zeitgenössischen Apparaten 1,5 oder 3 Tesla. Erreicht wird diese Feldstärke meistens durch supraleitende Magneten aus Niobium-Titan, die durch flüssiges Helium auf -269°C abgekühlt werden und komplett durch einen Faradayschen Käfig abgeschirmt werden (Stöcker u. Shah, 2007).

Die durch ein solches Magnetfeld erzeugte Längsmagnetisierung der Wasserstoffprotonen ist jedoch nicht messbar, da sie parallel zum extern angelegten Magnetfeld verläuft. Um diese in eine messbare, transversale Magnetisierung zu verschieben, wird ein zusätzlicher elektromagnetischer Anregungspuls benötigt, der die magnetischen Momente der Protonen aus ihrer Gleichgewichtslage lenkt. Dieser Hochfrequenz (HF)-Impuls wird meist in einem Winkel von 90° mit derselben Frequenz, mit der die Protonen um die Magnetfeldlinien präzedieren, abgegeben. Diese Präzessionsfrequenz (ω_0) wird dabei mit der Larmor-Gleichung ($\omega_0 = \gamma B$) beschrieben, deren beide Faktoren die Stärke des äußeren Magnetfelds B und das gyromagnetische Verhältnis γ sind. Die Wirkung des HF-Impulses ergibt sich durch zwei Wirkungsweisen. Durch das Phänomen der Resonanz wird von den Protonen ein Teil der Energie der Radiowelle aufgenommen, wodurch einige von ihnen auf ein höheres Energieniveau gelangen und so die vorher bestehende Longitudinalmagnetisierung aufheben. Zudem wird durch den Impuls die Präzession der Protonen synchronisiert, wodurch eine Transversalmagnetisierung entsteht. Bei Beendigung des HF-Impulses hingegen herrschen die vorigen Ausgangsbedingungen und die Spins der einzelnen Protonen richten sich wieder parallel zum äußeren Magnetfeld aus. Die erneute Ausrichtung erfolgt unter Emission von elektromagnetischer Strahlung mit der Larmor-Frequenz, dem FID (Free Induction Decay) – Signal, das einer exponentiell gedämpften Schwingung gleicht. Dieses kann mit einer Spule über das Faradaysche Induktionsgesetz gemessen und für die MRT-Bildgebung genutzt werden. Die für die Kontrastgebung der MRT bedeutsamen Parameter sind einerseits die Protonendichte ρ , die auf der verschiedenen Anzahl von Wasserstoffatomen in unterschiedlichen anatomischen Geweben beruht, und andererseits die Relaxationszeiten T_1

und T_2 bzw. T_2^* . Dabei bezieht sich T_1 auf die Wiederherstellung der parallelen Längsmagnetisierung und T_2 auf die Querrelaxationszeit, also auf den verbliebenen Teil der transversalen Magnetisierung. T_2^* -gewichtete MRT-Sequenzen reagieren sensitiv auf lokale Änderungen des Magnetfelds und bilden die Grundlage der BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) fMRT.

Die Transversalrelaxation geschieht deutlich schneller (30 – 150 ms) als die Longitudinalrelaxation (300 – 2000 ms). Diese Relaxationszeiten können zur Bildgebung genutzt werden, da verschiedene Gewebe auch verschiedene Relaxationszeiten besitzen. So haben Flüssigkeiten lange, Fett dagegen kurze T_1 und T_2 Zeiten.

T_1 gewichtete Messungen haben dementsprechend kurze Repetitionszeiten (TR) des HF-Pulses (<500 ms), damit Substanzen wie Wasser und Liquor mit einer längeren Relaxationszeit keine vollständige T_1 -Relaxation erreichen können. Sie wandeln so nicht die vollständige makroskopische Magnetisierung in eine transversale Magnetisierung um, was in den entstandenen MRT-Bildern dazu führt, dass sie durch die höhere Sättigung dunkler abgebildet werden als Gewebe mit einer niedrigeren T_1 . Zusätzlich wird eine kurze Echozeit (TE) verwendet (<30 ms), damit sich Unterschiede der T_2 – Werte nicht nennenswert bemerkbar machen. Genau aus diesem Grund wird bei T_2 -gewichteten Messungen eine lange TE (>80 ms) eingesetzt, da dadurch die Unterschiede in den T_2 -Werten deutlicher hervortreten. Zusätzlich wird eine lange TR (> 1,5s) eingesetzt, damit eine vollständige Longitudinalrelaxation wiederhergestellt wird und sich so die Unterschiede der T_1 – Werte nicht bemerkbar machen. Bei langer TR und kurzer TE fallen weder die unterschiedlichen T_1 – Werte noch die T_2 – Werte ins Gewicht, wodurch das Signal vor allem durch die in den verschiedenen Geweben unterschiedliche Protonendichte beeinflusst wird, weshalb Gewebe mit einer hohen Protonendichte ein stärkeres Signal besitzen.

Um eine maximale Signalintensität während der Auslesung zu gewährleisten, werden zwei verschiedene Verfahren des MR-Echos angewendet. Beim Spin-Echo wird nach der halben Echozeit (TE) ein erneuter HF-Impuls mit 180° abgegeben, welcher die T_2^* -Dephasierung kompensiert, nicht jedoch die T_2 -Relaxation. Ohne diesen 180° -Impuls würde so die Signalstärke viel rascher abnehmen. Beim Gradienten-Echo hingegen wird nach dem HF-Puls erst ein Magnetfeldgradient angewendet, der danach umgekehrt wird, um eine maximale Signalintensität zum Zeitpunkt der Auslesung zu erreichen (Schild, 1990, Stöcker u. Shah, 2007).

1.3.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie

Eine sowohl in der Forschung als auch zur neurochirurgischen Operationsplanung angewendete Methode der MRT ist die funktionelle MRT (fMRT), bei der funktionelle Vorgänge des ZNS bildlich dargestellt werden können. Während in den ersten funktionellen MRT-Untersuchungen noch ein paramagnetisches Kontrastmittel wie Gadolinium-Diethyl-Pentaessigsäure verwendet wurde, um neuronale Aktivität sichtbar zu machen, wurde dieses Verfahren heutzutage weitgehend durch nicht-invasive Verfahren ersetzt. Dabei wird die Differenz der neuronalen Aktivität zwischen Ruhephase und Aktivierungsphase auf unterschiedliche Weise sichtbar gemacht.

Das am häufigsten angewendete Verfahren ist das auf dem Oxygenierungsgrad von Hämoglobin beruhende Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) – Verfahren. Grundlage dafür bilden die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin. Während Oxyhämoglobin in seinen magnetischen Eigenschaften dem umliegenden Hirngewebe ähnelt, besitzt Desoxyhämoglobin paramagnetische Eigenschaften mit einer T_2^* -Verkürzung. Bei neuronaler Aktivierung kommt es durch den erhöhten O_2 -Verbrauch zu einem vermehrten Anfall von Desoxyhämoglobin und somit zu einer anfänglichen regionalen Verminderung des BOLD-Signals. Da der regionale Blutfluss in diesen aktiven Gebieten des Zentralnervensystems jedoch überproportional gesteigert wird, ist der Anteil des Oxyhämoglobins dort gegenüber den benachbarten inaktiven Regionen nach wenigen Sekunden vergrößert (Maximum nach 5-8 s), was zu einer T_2^* -Vergrößerung und so zu einer Verstärkung des BOLD-Signals führt (Stöcker u. Shah, 2007, Figley et al., 2010).

Ein neuer Ansatz in der funktionellen Bildgebung ist die Verwendung einer Turbo-Spin-Echo-Sequenz mit einer relativ kurzen TE im Gegensatz zur üblichen Gradienten-Echo-Sequenz in der herkömmlichen BOLD fMRT. Dadurch wird eine Verbesserung der Feldhomogenität erreicht, indem das BOLD-Signal durch einen zusätzlichen Kontrastmechanismus verstärkt wird, dem Signal Enhancement by Extravascular Water Protons (SEEP, Stroman et al., 2002, 2005, 2014, Figley et al., 2010). Dabei wird sich die Wasseraufnahme von Gliazellen bei neuronaler Aktivierung zu Nutze gemacht, welche durch eine Zunahme des osmotischen Drucks bedingt ist. Der vergrößerte osmotische Druck entsteht durch die Aufnahme von K^+ -Ionen durch Astrozyten im Zuge eines Aktionspotentials, da die extrazelluläre K^+ -Konzentration durch die neuronale Ladungsumkehr erhöht ist. Diese physiologischen Vorgänge haben zur Folge, dass der Wassergehalt in aktiven Regionen gegenüber dem nicht aktiven Gewebe gesteigert ist.

Folglich ist die Protonendichte dieser Gebiete erhöht, was durch eine Turbo-Spin-Echo-Sequenz mit kurzer TE dargestellt werden kann (Stroman et al., 2008a, Leitch, 2010, Figley et al., 2010).

1.4. Aufgabenstellung

Mechanische Hyperalgesie und thermische Allodynie sind typische Symptome neuropathischer Schmerzen, die experimentell durch eine Sensibilisierung mittels des Hitze/Capsaicin-Modells erzeugt werden können.

Bislang waren Studien zur Untersuchung der Mechanismen chronischer Schmerzen, insbesondere der Hyperalgesie und Allodynie, auf Ebene des Rückenmarks und des Hirnstamms nahezu ausschließlich tierexperimentell möglich. Zwar ermöglicht die fMRT es mittlerweile, Prozesse der menschlichen Schmerzverarbeitung im ZNS nicht-invasiv und in vivo zu untersuchen (Apkarian et al., 2005), jedoch ist die fMRT des Myelons und des Hirnstamms durch den geringen Durchmesser, atem- und schluckabhängige Bewegungsartefakte und Liquorpulsationen erschwert. So gelang es erst wenigen fMRT-Studien, auch auf Höhe des Hirnstamms (Zambreanu et al., 2005, Becerra et al., 2006, Mainero et al., 2007, Seifert u. Maihöfner, 2007, Lee et al., 2008) oder auf spinaler Ebene (Stroman, 2009, Ghazni et al., 2010, Cahill u. Stroman 2011) nozizeptive Prozesse beim Menschen darzustellen. Dabei spielt das Myelon als erste Umschaltstation afferenter Reize bei der Schmerzverarbeitung eine entscheidende Rolle und sowohl Rückenmark als auch Hirnstamm zeigen tierexperimentell eine Beteiligung bei der Entstehung einer zentralen Sensibilisierung. Die erfolgreiche Untersuchung der Schmerzverarbeitung beim Menschen in vivo mittels spinaler fMRT könnte so zu neuen Erkenntnissen hinsichtlich der Entstehung chronischer Schmerzen führen.

Ziele dieser Studie waren daher (1) die Etablierung eines geeigneten Verfahrens zur Darstellung spinaler Prozesse mittels fMRT und (2) die nachfolgende Untersuchung spinaler und supraspinaler Aktivierungsmuster der Hitzeallodynie und der mechanischen Hyperalgesie in einem humanen experimentellen Schmerzmodell (Hitze/Capsaicin-Modell) mittels spinaler fMRT.

2. Methodik

2.1. Probanden

In die Studie wurden insgesamt $n = 17$ gesunde Rechtshänder (10 Männer, 7 Frauen) im Alter von $26,3 \pm 2,3$ (23 – 32) Jahren eingeschlossen.

Bei allen an der Studie teilnehmenden Probanden wurde sowohl eine schriftliche als auch eine mündliche Befragung durchgeführt, um sicherzustellen, dass sie die Einschlusskriterien erfüllten und keine Ausschlusskriterien vorlagen.

Ausgeschlossen von der Studie waren alle Probanden mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Nierenerkrankungen, psychischen Erkrankungen oder Erkrankungen des peripheren bzw. zentralen Nervensystems. Weitere Ausschlusskriterien waren vorangegangene Operationen an Hals oder Wirbelsäule sowie chronische Schmerzen oder die ständige Einnahme von Analgetika, Antidepressiva, Antikonvulsiva und Antihistaminika. Auch durften die Probanden in den letzten 24 Stunden keine analgetischen oder sedierenden Medikamente bzw. am Tag der Testung kein Koffein eingenommen haben. Die Studie erfolgte unter Zustimmung der örtlichen Ethik-Kommission (**Anhang 1**) und unter Beachtung der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki/Tokio (1945/1975). Alle Probanden wurden über Studie und MRT-Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

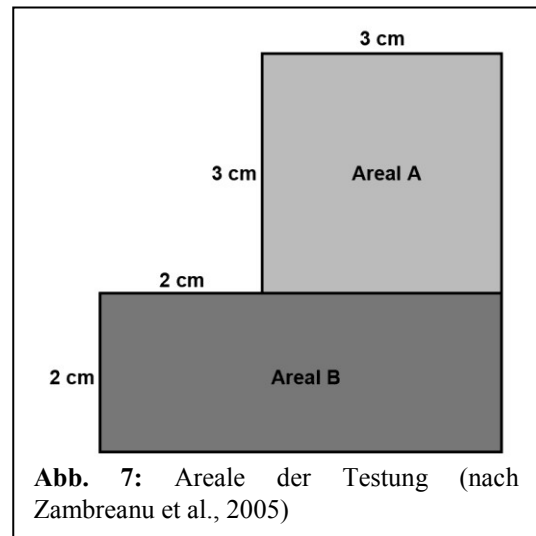
2.2. Psychophysikalische Testung

2.2.1. Edinburgh Handedness Inventory

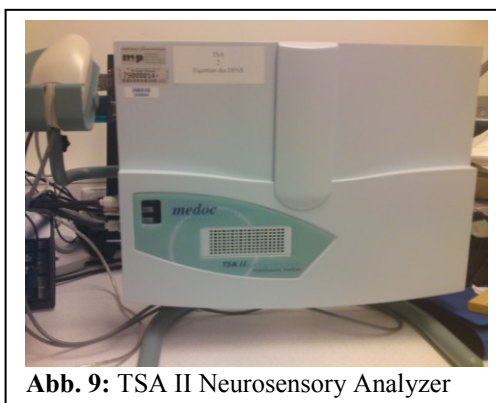
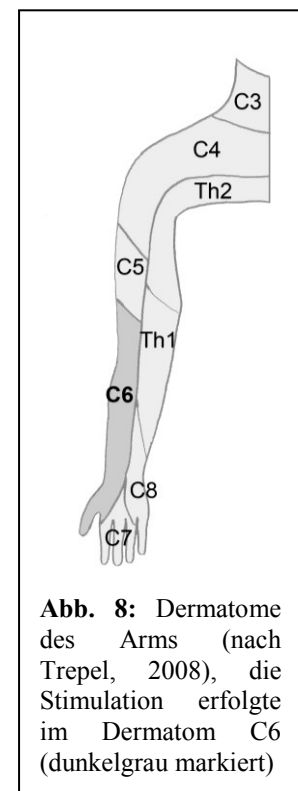
Einschlusskriterium für die Studienteilnahme war die Bedingung, Rechtshänder zu sein. Dazu wurde jeder Proband nach dem Edinburgh Handedness Inventory befragt, welche Hand er zu zehn verschiedenen alltäglichen Handlungen benutzt. Die Anzahl der mit „links“ beantworteten Fragen wurde von der mit „rechts“ beantworteten Fragenanzahl subtrahiert und das Ergebnis durch die Gesamtzahl der mit „rechts“ und „links“ beantworteten Fragen geteilt. Eine Multiplikation mit 100 ergab einen Score, bei dem > 40 Punkte erreicht werden mussten, um an der Messung teilnehmen zu können (Oldfield, 1971).

2.2.2. Bestimmung der Temperaturschwellen

Zu Beginn der Versuchsdurchführung wurde den Probanden korrelierend zur Größe des Peltier-Elements des Thermotesters ein 9 cm² großes Areal im Dermatome C6 des rechten (= ipsilateral) lateralen Unterarms eingezeichnet (Areal A), in dem später sowohl die Thermotestung als auch die Capsaicin-Applikation erfolgte sowie ein Feld 2 cm unterhalb des Areals (Areal B), in dem die mechanische Testung durchgeführt wurde (Zambreanu et al., 2005, **Abb. 7, 8**). In dem



eingezeichneten Areal A wurden danach die individuellen Warm- und Kalt-Detektionsschwellen (WDT und CDT) sowie die Schwellen für den Kälte- und Hitzeschmerz (CPT und HPT) der Probanden mittels Erwärmen und Abkühlen des Peltier-Elements eines TSA 2001-II Neurosensory Analyzers (**Abb. 9**, MEDOC, Israel) bestimmt (Rolke et al., 2006). Diese Messungen wurden jeweils dreifach durchgeführt und daraus ein Mittelwert gebildet. Durch diese neurologische Routineuntersuchung konnten eventuell vorliegende Pathologien der A δ - und C-Fasern ausgeschlossen (Verdugo u. Ochoa, 1992, Maier et al., 2010) und die für jeden Probanden individuelle sicher nicht-schmerzhaft und schmerzhaft Temperatur für die thermische MRT-Messung ermittelt werden. Zur Bestimmung der sicher nicht-schmerzhaften Temperatur wurde von der individuellen HPT 5°C subtrahiert und glatt gerundet unter der Bedingung, dass bei der so gewählten Temperatur mindestens die Hälfte der Reize in der



nachfolgenden Messung als nicht schmerzhaft beurteilt wurden. Als zweite Bedingung durfte bei der Ermittlung der Testtemperatur die Mindesttemperatur von 38°C nicht unterschritten werden, da vorab durchgeführte Messungen ergeben hatten, dass bei niedrigeren Temperaturen nur noch wenig Aktivität im Myelon erfasst werden konnte. Zur Bestimmung der sicher schmerzhaften

Hitzeschmerzschwelle wurden zu der individuellen HPT 2°C hinzuaddiert und wiederum glatt gerundet.

2.2.3. Bestimmung des Schmerz- und Temperaturerlebens

Für die Einschätzung des Schmerz- und Temperaturerlebens der Probanden wurde eine numerische Analogskala (NAS) verwendet. Die Schmerzstärke des Reizes wurde dabei auf einer Skala von 0 bis 10 angegeben, wobei NAS = 0 als kein Schmerz und NAS = 10 als der stärkste vorstellbare Schmerz definiert wurde (Gracely, 2006). Zur Einschätzung der Temperatur wurde NAS = 0 als Indifferenztemperatur gegeben, NAS = -10 bedeutete hingegen die maximale Kälteempfindung und NAS = +10 die maximale Hitzeempfindung.

2.3. Funktionelle Magnetresonanztomographie

2.3.1. Protokoll

Die durchgeführte fMRT-Messung gliederte sich in 2 Teile, wobei zwischen diesen beiden fMRT-Blöcken die Sensibilisierung durch das Hitze/Capsaicin-Modell erfolgte. Der erste Teil umfasste drei fMRT-Sequenzen, bestehend aus zwei thermischen Messungen, bei denen Areal A mit der sicher nicht-schmerzhaften Temperatur (1. Messung) und mit der sicher schmerzhaften Temperatur (2. Messung) stimuliert wurde, und einer mechanischen Messung im Areal B. Im zweiten fMRT-Block, der nach der Applikation von Capsaicin durchgeführt wurde, erfolgte die fMRT-Untersuchung mit denselben thermischen (nur 1. Messung) und mechanischen Stimuli, die nun als Folge der Sensibilisierung als stark schmerzhaft empfunden wurden. Die Temperaturmessung wurde dabei im primär hyperalgetischen und die mechanische Messung im sekundär hyperalgetischen Areal durchgeführt. Auf die zweite thermische Messung mit der hohen schon ohne Sensibilisierung schmerzhaften Temperatur wurde im zweiten fMRT-Block verzichtet. Alle Temperaturmessungen wurden in einem Blockdesign mit jeweils gleichen Parametern vom Programm COVAS 3.20 (MEDOC, Israel) gesteuert (Abb. 10). Dabei wurde achtmal in Folge die Thermode von 32 °C auf

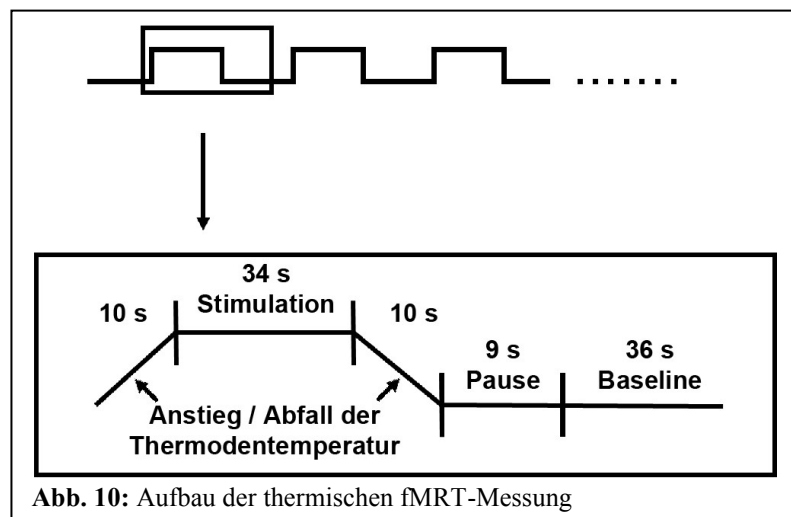


Abb. 10: Aufbau der thermischen fMRT-Messung

die entsprechende Temperatur erwärmt und diese Stimulation über 34 Sekunden aufrechterhalten. Für Erwärmung und Abkühlung wurden zusätzlich 10 Sekunden eingeplant. Dazwischen erfolgte jeweils eine Pause von 9 Sekunden, in der der Proband über das Mikrofon angewiesen wurde, die Schmerzstärke des Reizes mittels Handzeichen mit der linken Hand anzuzeigen. Dabei bedeutete eine Faust, dass kein Schmerz verspürt wurde und die jeweilige Fingeranzahl die NAS-Stärke. Vor dem erneuten Temperaturanstieg blieb die Temperatur 36 Sekunden konstant auf der Baseline von 32°C (**Abb. 10**).

Bei der mechanischen Messung wurde das Areal B während der fMRT-Messung wiederum achtmal in Folge 40 Sekunden lang stimuliert, worauf jeweils eine gleich lange Pause folgte. Für die mechanische Stimulation wurden entweder (bei $n = 2$ Probanden) ein einzelnes steifes von-Frey Haar (166 mN) verwendet oder (bei $n = 14$)

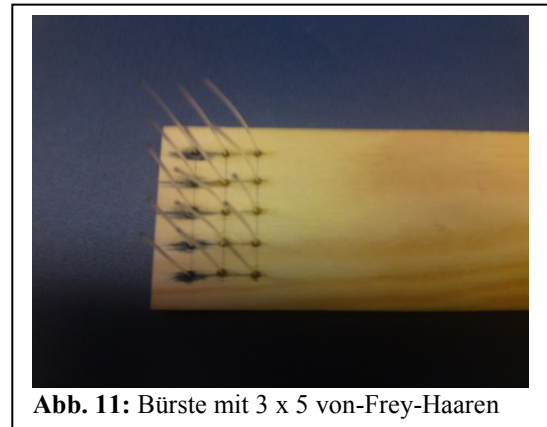


Abb. 11: Bürste mit 3 x 5 von-Frey-Haaren

eine Bürste mit 15 von-Frey Haaren (166 mN), die in 3 Reihen mit einem jeweiligen Abstand von 1 cm angeordnet waren (**Abb. 11**), um so die Stimulation eines größeren Areals zu erreichen. Nach Beendigung der mechanischen Messungen wurden die Probanden wiederum aufgefordert, die Schmerzstärke auf der NAS-Skala zu bewerten. Nach allen funktionellen Messungen wurde zudem die Reizqualität der vorangegangenen Stimuli erfragt.

Aus dem Versuchsaufbau ergaben sich für die thermischen funktionellen MRT-Messungen 88 Dynamiken mit zusätzlichen 7 Dynamiken, um einen eventuellen Zeitverlust des Thermotesters zu kompensieren. Für die mechanischen Messungen wurden hingegen nur 64 Dynamiken benötigt, da keine zusätzliche Zeit für den Anstieg und Abfall der Thermodentemperatur benötigt wurde.

2.3.2. Datenerhebung

Für die MRT-Bildgebung wurde ein Philips Achieva 3T MRT verwendet. Alle Probanden wurden in Rückenlage gelagert und ihre Schultern mit Schaumstoff fixiert, um so Bewegungsartefakte zu begrenzen. Zur Datenerfassung wurde eine Kopf-Hals-Spule verwendet. Vor den funktionellen Messungen wurde zu Lokalisierungs- und Planungszwecken für die folgende Schichtpositionierung der fMRT-Sequenzen eine anatomische T₂-Sequenz des zu testenden Bereichs erstellt.

Für alle funktionellen Sequenzen wurden jeweils zehn 2 mm breite sagittale Schichten mit einer Voxel-Größe von 1,5 mm x 1,5 mm x 2 mm durch ein Turbo-Spin-Echo (TSE) mit einer Echozeit (TE) von 38 ms und einer Repetitionszeit (TR) von 9 s erzeugt. Das in der Messung erfasste Gebiet (field of view (FOV)) mit einer Größe von 288 mm x 144 mm x 20 mm wurde so positioniert, dass es ein Areal vom ersten thorakalen Wirbelkörper bis zum Thalamus umfasste und somit das gesamte zervikale Rückenmarks und den Hirnstamm abbildete. Bei der gewählten TE von 38 ms haben dabei die Kontrastmechanismen BOLD und SEEP einen etwa gleich großen Anteil an der funktionellen Darstellung der neuronalen Aktivität (Stroman et al., 2014, für nähere Erläuterungen zu BOLD und SEEP **siehe 1.3.2.**).

Zur Signalverbesserung und Artefaktreduzierung wurde einerseits ein regionaler Suppressions-Puls anterior zum Spinalkanal gesetzt, um Bewegungsartefakte durch Herz-, Lungen- oder Schluckbewegungen zu vermeiden, andererseits wurde ein Fluss-Kompensations-Gradient zur Verminderung von Fluss-induzierten Bildartefakten verwendet.

2.4. Sensibilisierung mittels des Hitze/Capsaicin-Modells

Jeder Proband wurde zwischen den zwei fMRT-Blöcken der Studie mittels des Hitze/Capsaicin-Modells sensibilisiert (Petersen und Rowbotham, 1999). Dazu wurde zuerst das Areal A fünf Minuten lang mit Hilfe des Peltier-Elements mit 45°C stimuliert und darauf folgend eine 3 x 3 cm² große mit 1 ml 0,02M Capsaicin (0,6% in 45% Ethanol) beträufelte Kompresse mit Hilfe eines Druckverbands und eines leicht angezogenen Stauschlauchs fixiert und dort für 30 Minuten belassen. Der Druck wurde dabei gering gehalten, so dass er weder die Durchblutung der Haut noch das Wohlbefinden der Probanden beeinträchtigte. Um eine Evaporation des in Ethanol gelösten Capsaicin zu verhindern, wurde die Kompresse mit einem luftdichten Pflaster abgedichtet. Zur Beurteilung der Sensibilisierung durch das aufgetragene Capsaicin wurde während dieser Zeit minütig sowohl das Schmerz - als auch das Temperaturgefühl mittels einer NAS-Skala erfragt. Nach Entfernung des Capsaicin-Patches wurde die Hitzeschmerzschwelle, die Größe des Flare-Areals und des Areals der sekundären Hyperalgesie bestimmt. Zu dessen Vermessung wurde ein steifes von-Frey-Haar (166 mN) verwendet. Dieses wurde aus 8 verschiedenen Richtungen mit 1 s andauernden Reizen mit einer Frequenz von 0.5 Hz in Abständen von 0.5 cm von außen kommend in die Richtung der Applikationsstelle bewegt. Der Proband wurde instruiert, sich zu melden, sobald der Stimulus sich in Stärke oder Qualität veränderte. Die Grenze dieses Areals wurde mit einem Stift auf die Haut aufgemalt (**Abb. 12**) und zur Ausmessung zusammen mit den eingezeichneten Arealen A und B sowie dem geröteten Flare-Areal der Haut auf eine Klarsichtfolie

übertragen. Direkt vor Beginn des zweiten fMRT-Blocks wurden erneut die Schmerz- und die Temperaturempfindung mit Hilfe der NAS-Skala überprüft und die Zeit, die seit Abnahme des Capsaicin-Patches vergangen war, notiert. Zusätzlich wurde vor und nach der MRT-Messung festgehalten, ob die mechanische Testung im Gebiet der sekundären Hyperalgesie stattfand. Nach Beendigung der fMRT-

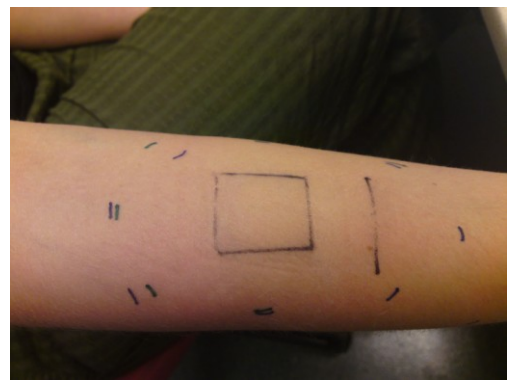


Abb. 12: Markierungen der sekundären Hyperalgesie vor und nach fMRT-Block II

Messungen erfolgte eine erneute Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle und des sekundären hyperalgetischen Areals, um die Stabilität des Schmerzmodells während der Untersuchungen zu überprüfen.

2.5. Datenanalyse

Die Auswertung der durch die MRT-Bildgebung entstandenen Daten erfolgte durch einen durch P. Stroman entwickelten Programmablauf des Programms MATLAB (The MathWorks Inc., USA, Stroman, 2008b). Dabei wurden die für jeden Probanden entstandenen sagittalen Schichten zuerst mittels eines allgemeinen linearen Modells, dessen Grundlage ein mit der Funktion der generellen Gewebeantwort verbundenes Boxcar-Modell-Paradigmas bildete, individuell analysiert. Darüber konnten β -Werte ermittelt werden, wobei der Wert β_1 der Höhe der Aktivität während der Stimulation und der Gewebeantwort, der Wert β_0 hingegen der Grundaktivität und somit der durchschnittlichen Signalintensität der Voxel entsprach (Stroman et al., 2005). Für die folgende Gruppenanalyse der Dateien wurden zuerst eine Korrektur von während der Messung eventuell erfolgter Bewegungen, eine räumliche Glättung und eine anschließende räumliche Normalisierung der MRT-Datensätze vorgenommen. Die Bewegungskorrektur und die räumliche Glättung erfolgten dabei in sagittaler Ebene, da einerseits der Großteil der zu korrigierenden Massenbewegung in anterior-posteriorer und rostral-kaudaler Richtung geschieht und andererseits dadurch vermieden wurde, dass die zu unterschiedlichen Zeiten aufgenommenen Daten der einzelnen Schichten fälschlich miteinander kombiniert wurden. Für diese Korrekturen wurde zuerst bei jedem Probanden in einem medianen Sagittalschnitt eine Referenzlinie analog zu der anterioren Grenze des Rückenmarks und der Medulla oblongata gezogen. Als Referenzpunkte dienten dabei die C7/T1 Discus intervertebralis und die kaudale Pons-Grenze. Von dieser wurde die Referenzlinie als Gerade durch den Pons zum anterioren Ende des Thalamus

verlängert (Stroman et al., 2008b). So konnten Unterschiede in Halsflexion und Kopfpositionierung berücksichtigt werden. Danach erfolgte eine Glättung der Datensätze parallel zu dieser Referenzlinie über einen zweidimensionalen Kernel und die Definition von einer Reihe von Referenzpunkten. Diese wurden sowohl auf zwei zur Referenzlinie 5 Pixel anterior und 10 Pixel posterior parallel ausgerichteten Linien als auch in ein das gesamte Bild durchziehendes zweidimensionales Koordinatensystem mit einem Abstand von 10 Pixeln gesetzt. Die so definierten Punkte umfassten damit die gesamte Bilddatei mit einer größeren Konzentration entlang des Myelons und des Hirnstamms, um diese vorrangig bei der folgenden Bewegungskorrektur auszurichten. Über die so jetzt in jeder Schicht vorhandenen Referenzpunkte konnten durch Funktionen der MATLAB Image Processing Toolbox (The MathWorks Inc., USA) Bewegungsfehler ausgeglichen und jede Schicht an die erste Schicht der jeweiligen zeitlichen Sequenz angepasst werden. Dazu wurde über die „cpcorr“-Funktion zur Maximierung der lokalen Korrelationen die Verschiebung der einzelnen Referenzpunkte zueinander ermittelt und über die „cp2tform“-Funktion die zur optimalen Ausrichtung aller Punkte benötigte polynomiale Transformation festgestellt. Über die „imtransform“-Funktion wurde schließlich die Transformation durchgeführt, wodurch eine nicht lineare Ausrichtung der Bilder erreicht wurde, die sowohl Veränderungen der Rückenmarkskrümmung als auch Translationen in sagittalen und longitudinalen Richtungen berücksichtigt. Zur anschließenden räumlichen Normalisierung wurden die Datensätze der Probanden letztlich auf ein einheitliches dreidimensionales Koordinatensystem ausgerichtet, dessen eine Achse parallel zur Wirbelsäule verlief und deren andere Achsen longitudinal und transversal ausgerichtet waren. Dazu wurden die dreidimensionalen Bilddaten in 1 mm große kubische Voxel interpoliert und transversal zur Referenzlinie in 1 mm-Abständen von rostral nach kaudal neu geschichtet. Danach wurde eine lineare Transformation in einer Spanne von 140 mm zwischen der kaudalen Pons-Grenze und der C7/T1-Bandscheibe durchgeführt. Die Daten jedes Probanden wurden dazu mit einem vorher erstellten Referenzvolumen durch starre sagittale und transversale Verschiebungen in den verschiedenen longitudinalen Positionen zueinander ausgerichtet. Eine solche räumliche Normalisierung zeigt in über 90% keine größeren Abweichungen als 2 mm (Stroman et al., 2008b).

In diesem für jeden Probanden normalisierten Koordinatensystem konnte nun eine ROI (Region of Interest) - Maske erstellt werden. In dieser binären Maske wurden Pixel in Bereichen von Rückenmark und Hirnstamm mit einem Wert von 1 und Pixel außerhalb dieser Bereiche in angrenzenden Geweben mit 0 definiert. Durch dieses Verfahren wurden die in der Studie nicht relevanten anatomischen Strukturen, die das Myelon und den Hirnstamm

umgeben, für die weitere Analyse ausgeschlossen. Des Weiteren konnten so über diese ROI - Maske 54 unterschiedliche anatomische Regionen definiert werden. Dazu wurden die verschiedenen relevanten Regionen des in den Bilddateien erfassten zentralen Nervensystems (suprathalamisch, Thalamus, Mesencephalon, Pons, rostrale und kaudale Medulla und Rückenmarkssegmente C1+C2 sowie C3 bis Th1) bezüglich ihrer longitudinalen Höhen aufgeteilt und zusätzlich in linke und rechte, ventrale und dorsale (außer in suprathalamischen und thalamischen Regionen) sowie in der rostralen Medulla in mediane Bereiche aufgespalten. Daraus konnte so eine dreidimensionale standardisierte Maske der anatomischen Regionen erstellt werden (Stroman et al., 2008b).

Für die Gruppenanalyse erfolgte eine Zufallseffekts-Analyse nach McGonigle et al. (McGonigle et al., 2000). Bei dieser wurde der Mittelwert und die Standardabweichung des Verhältnisses β_1/β_0 (relative Signalintensitätsantwort) der einzelnen Messungen ermittelt, um die Signifikanz der in den einzelnen Voxeln erfassten Aktivität festzustellen. Dabei wurde die durchschnittliche Gruppenaktivität über die Anzahl derjenigen Probanden mit einem individuellen Signifikanzniveau (T-Wert) von $\geq 2,5$ bzw. $\leq -2,5$ für jeden Voxel definiert, was bei $n = 16$ Probanden einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ / Voxel entspricht (Stroman, 2009). Die so entstandenen T-Werte wurden in den Bilddaten farblich kodiert und die Areale, die signifikant höhere Aktivierungen und Deaktivierungen aufwiesen, anschließend mit Hilfe von aktuellen Atlanten des Hirnstamms und des Rückenmarks identifiziert (Naidich et al., 2009, Fix, 2008).

Zusätzlich zu der Datenanalyse über das allgemeine lineare Modell wurde der geglättete normalisierte Datensatz auch über die Methode der partiellen geringsten Quadrate (PLS, partial least squares) untersucht (McIntosh u. Lobaugh, 2004). Dieses von dem allgemeinen linearen Modell unabhängige Verfahren ist Voxel-basiert und untersucht dementsprechend die jeweils einzelnen Voxel der verschiedenen durchgeführten Messungen auf mögliche Unterschiede in der Signalintensität. So erfolgt bei diesem Verfahren ein direkter Vergleich der Voxelaktivität, womit signifikante Kontraste der mechanischen und thermischen Messung vor und nach Capsaicin-Applikation auf Voxel Ebene dargestellt werden können. Dafür wurde die Aktivität der einzelnen Messungen auf jeweils eine Blocklänge gemittelt und die Signifikanz der einzelnen Voxelaktivitäten mit einem parametrischen Bootstrap berechnet. Aus den so erfolgten Permutationen konnte der Standardfehler der Aktivierungen berechnet und danach aus dem Verhältnis von aktivierten Voxeln zu diesem Standardfehler das Bootstrap-Verhältnis ermittelt werden, welches einen Aufschluss zur Signifikanz der gemessenen Kontraste ergab. Ein Bootstrap-Verhältnis von ≥ 5 wurde dabei als signifikant

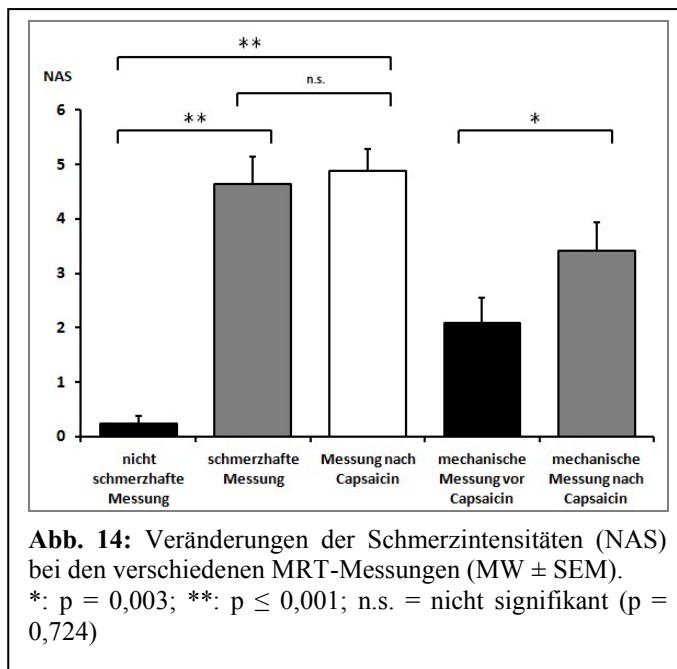
gewertet (Stroman et al., 2008b, Stroman, 2009). Regionen mit über dieses Verfahren ermittelten signifikanten Kontrasten wurden wiederum mit Atlanten des Hirnstamms und des Rückenmarks identifiziert.

Da sich bei dieser Kontrastberechnung das Problem ergibt, dass sich möglicherweise aktive Voxel zwar in der gleichen anatomischen Region befanden, sich die einzelnen Voxel aber nicht direkt überlappten, wurden zusätzlich zwei nicht-parametrische Testverfahren eingesetzt, um mögliche Unterschiede und Korrelationen in den 54 verschiedenen über die Regionen-Maske unterteilten Gebieten des Myelons und Hirnstamms darzustellen. Die beiden angewendeten Testverfahren griffen dabei auf die durch die fMRT ermittelten Messwerte der Aktivierungen und Deaktivierungen in Bezug auf die Anzahl der Voxel (n_{voxel}), die Signalveränderung ($\Delta(s)$) sowie die Signalveränderung in Prozent ($\Delta(s/s)$) zurück.

Das erste Verfahren, der Vorzeichen-Rang-Test von Wilcoxon für Paardifferenzen, ist im Gegensatz zum t-Test auch zur Untersuchung von zwei nicht normal verteilten verbundenen Stichproben in der Lage. Mit diesem wurde anders als bei der PLS-Kontrastberechnung jeweils das gesamte Areal einer über die ROI-Maske definierten Region auf signifikante ($p < 0,05$) Unterschiede bei Aktivierungen, Deaktivierungen und eingehendem MRT-Signal (Aktivierungen - Deaktivierungen) zwischen den verschiedenen Messungen vor und nach erfolgter Sensibilisierung untersucht. Dabei wurden die nicht-schmerzhaft und die schmerzhaft Temperaturmessung vor Capsaicin-Applikation jeweils mit der Messung bei bestehender Hitzeallodynie sowie die mechanische Messung vor Sensibilisierung mit der Messung bei mechanischer Hyperalgesie verglichen. Untersucht wurde dabei auch die summierte Aktivität von C6 und den angrenzenden Segmenten (C5 – C7) und Dermatomen (C6 + C8 + Th1), da einerseits primäre Afferenzen aus dem Dermatome der Testung auch benachbarte spinale Segmente innervieren (1. Sherrington-Gesetz, Dorsi u. Belzberg, 2007) und andererseits eine gleichzeitige Stimulation der benachbarten Dermatome nicht kategorisch auszuschließen war. Auch die psychophysikalischen Ergebnisse der unterschiedlichen durchgeführten Untersuchungen wurden anhand des Vorzeichen-Rang-Tests von Wilcoxon für Paardifferenzen untereinander verglichen.

Mit dem zweiten nicht-parametrischen Test, dem Spearmanschen Rang-Korrelationskoeffizienten, wurde zusätzlich die Stärke der Aktivität innerhalb der einzelnen definierten Regionen auf eine mögliche Korrelation mit der Höhe der von den Probanden auf der NAS angegebenen Schmerzstärke analysiert. Zudem wurden mögliche Korrelationen zwischen dem spinalen ipsilateralen Hinterhorn der Segmente C4 bis Th1 und den bei der Verarbeitung der Nozizeption involvierten Regionen des Hirnstamms untersucht. Als diese

wurden das ventrale (NR) und dorsale (PAG) Mesencephalon, der dorsale Pons (DLPT) und die ventrale rostrale (RVM) sowie dorsale kaudale (SRD) Medulla oblongata ausgewählt. Bei signifikanter Korrelation ($p < 0,05$) wurde zudem über die Erstellung eines Punktdiagramms graphisch ausgeschlossen, dass eine solche Korrelation durch ein einziges Punktepaaar verursacht sein könnte. Sowohl beim Vorzeichen-Rang-Test von Wilcoxon als auch bei den Rangkorrelationskoeffizienten wurde mit einem einheitlichen Signifikanzniveau von $p < 0,05$ auf Signifikanz geschlossen.



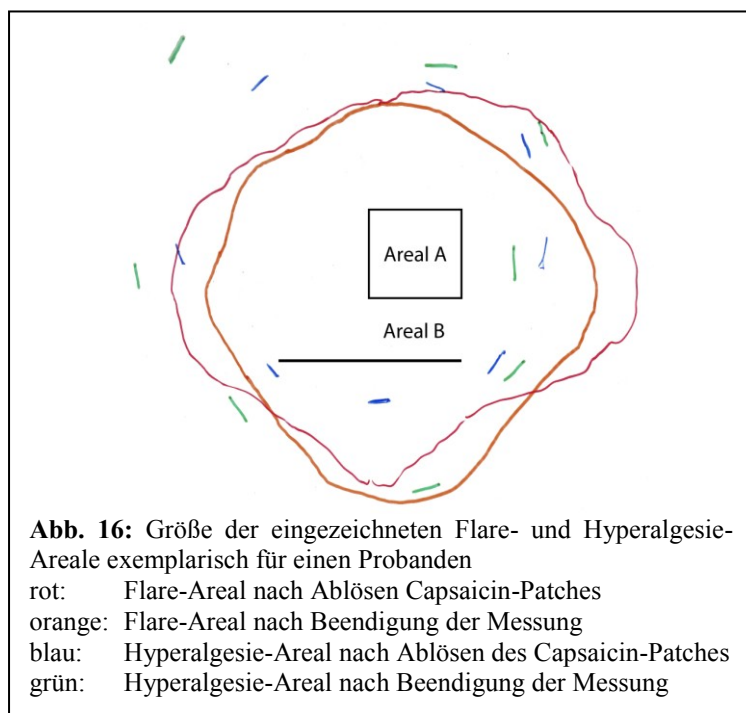
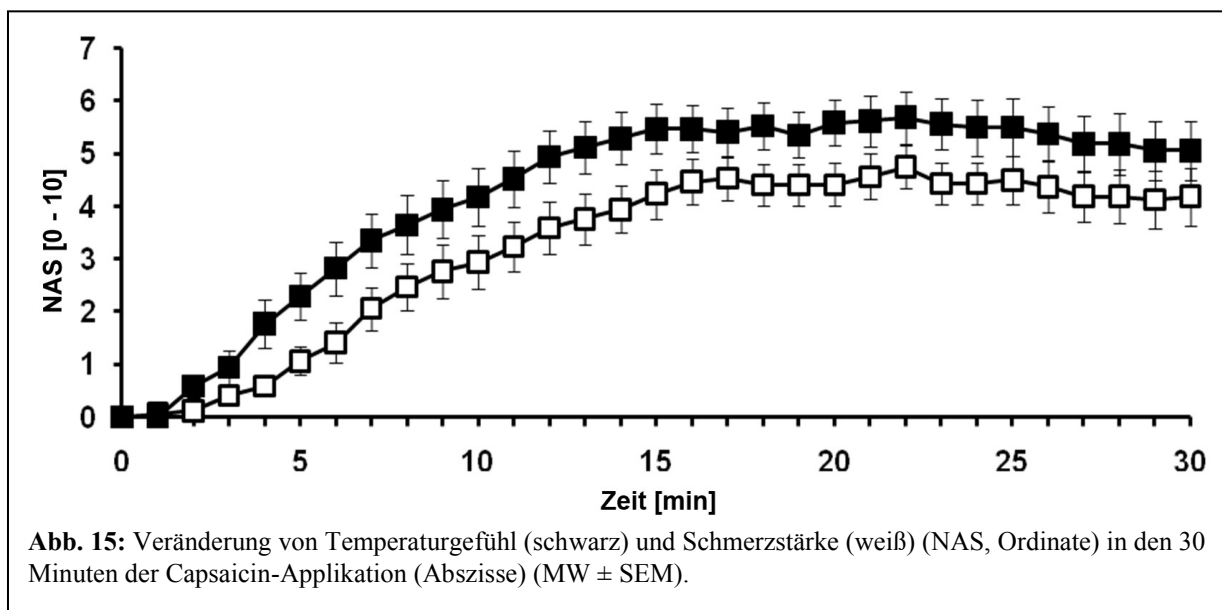
„heiß kribbelnd“ ($n = 1$) benannt. Die ermittelte Schmerzstärke der schmerzhaften Temperaturmessung vor Capsaicin-Applikation betrug $NAS = 4,6 \pm 1,8$ (2,4 – 7,3) und der Stimulus wurde von den Probanden als „heiß“ ($n = 4$), „brennend“ ($n = 6$) oder „stechend“ ($n = 4$) bezeichnet. Bei der thermischen Messung nach erfolgter Sensibilisierung mit der niedrigen vorher nicht schmerzhaften Temperatur betrug die Schmerzintensität nun $NAS = 4,9 \pm 1,5$

(1,5 – 7) und die Stimulusqualität wurde wie bei der schmerzhaften Temperaturmessung als „heiß“ ($n = 4$), „brennend“ ($n = 12$) oder „stechend“ ($n = 3$) charakterisiert. Die bei den beiden schmerzhaften Temperaturmessungen vor und nach Capsaicin angegebenen Schmerzstärken unterschieden sich so nicht wesentlich voneinander ($p = 0,724$), wohingegen sich die Schmerzintensitäten der beiden schmerzhaften Messungen deutlich von der nicht-schmerzhaften thermischen Messung unterschieden (vor Capsaicin: $p = 0,001$; nach Capsaicin: $p < 0,001$, **Abb. 14**). Bei der mechanischen Messung vor erfolgter Capsaicin-Applikation betrug die Schmerzintensität $NAS = 2,1 \pm 1,8$ (0 – 6), wobei $n = 3$ Probanden den Stimulus als nicht schmerzhaft wahrnahmen. Bei der Messung unter bestehender mechanischer Hyperalgesie erhöhte sich die erlebte Schmerzstärke deutlich ($p = 0,003$) auf $NAS = 3,4 \pm 2,2$ (0 – 8), wobei bei $n = 5$ Probanden die angegebene Schmerzstärke unverändert blieb (**Abb. 14**). Die Qualität des Reizes veränderte sich nicht und wurde bei beiden Messungen als „piekend“ ($n = 7$), „kratzend“ ($n = 6$), „stechend“ ($n = 6$) oder „brennend“ ($n = 3$) bezeichnet.

3.1.4. Wirkung der Sensibilisierung

Bei allen Probanden entwickelte sich bei der Applikation von Capsaicin ein Gefühl von Schmerz und Hitze in dem Areal des Capsaicin-Patches. Dabei betrug die maximale Schmerzintensität $NAS = 5,6 \pm 1,7$ (3 – 9) und die maximale Temperaturempfindung $NAS = +6,5 \pm 1,6$ (+3 – +9) (**Abb. 15**). Die direkt nach dem Ablösen des Capsaicin-Patches ausgemessenen Areale betrugen für die mechanische Hyperalgesie $77,1 \text{ cm}^2 \pm 24,5$ (32,8 –

109,4 cm²) und für den hervorgerufenen Flare 82,0 cm² ± 18,8 (57,2 - 102,5 cm²). Bei der erneuten Ausmessung nach Beendigung der MRT-Messungen hatte sich das Areal des Flares auf 66,1 cm² ± 16,6 (42,0 – 96,6 cm²) verkleinert ($p = 0,002$), während sich das vorhandene hyperalgetische Areal unwesentlich auf 87,9 ± 35,2 cm² (92,6 – 126,1 cm²) vergrößert hatte ($p = 0,125$) und das Hyperalgesie-Modell so während der Messung stabil war (**Abb.16**).



3.2. Thermische Messungen

Alle Abbildungen sind jeweils in radiologischer Orientierung dargestellt (**Abb. 17**). Die Farbkodierung der jeweiligen T-Werte der aktiven Voxel ist in **Abb. 18** enthalten.

3.2.1. Nicht-schmerzhaftes Temperaturmessung vor Capsaicin

Bei der nicht-schmerzhaften thermischen Messung vor Capsaicin-Applikation waren im Bereich des Rückenmarks kontralaterale Aktivierungen im tiefen Hinterhorn und in der Zona intermedia zu sehen (**Abb. 19**). Diese zeigten sich sowohl im zum Dermatome der Testung korrelierenden Rückenmarkssegment C6 als auch in den weiter kaudal gelegenen Segmenten der benachbarten Dermatome C8 und Th1.

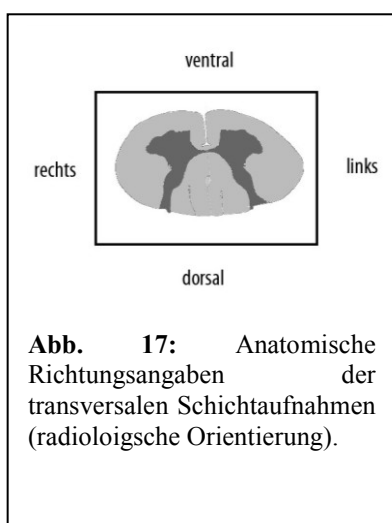


Abb. 17: Anatomische Richtungsangaben der transversalen Schichtaufnahmen (radiologische Orientierung).

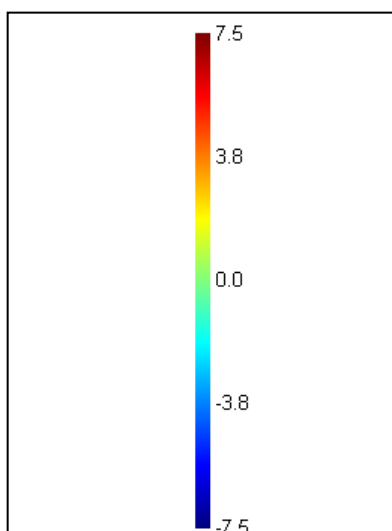


Abb. 18: Farbkodierung der Signifikanz (T-Werte) der aktiven Voxel. In der Auswertung werden nur Aktivitäten mit $-2,5 \leq T \leq 2,5$ angezeigt.

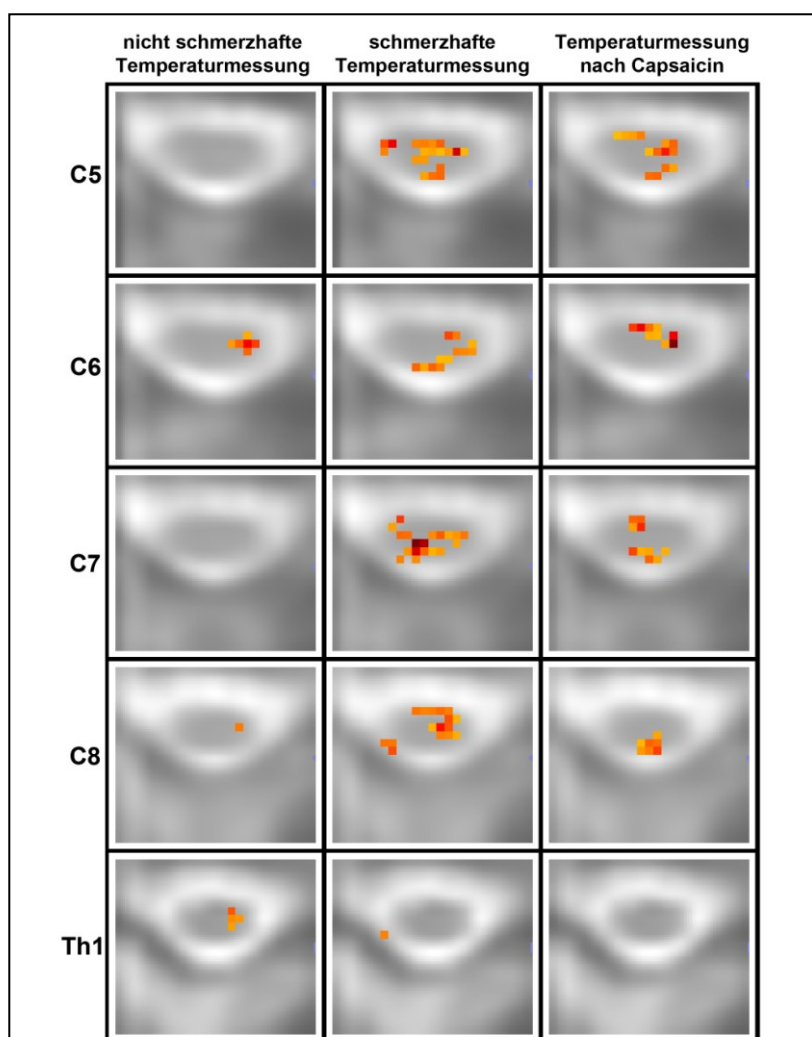
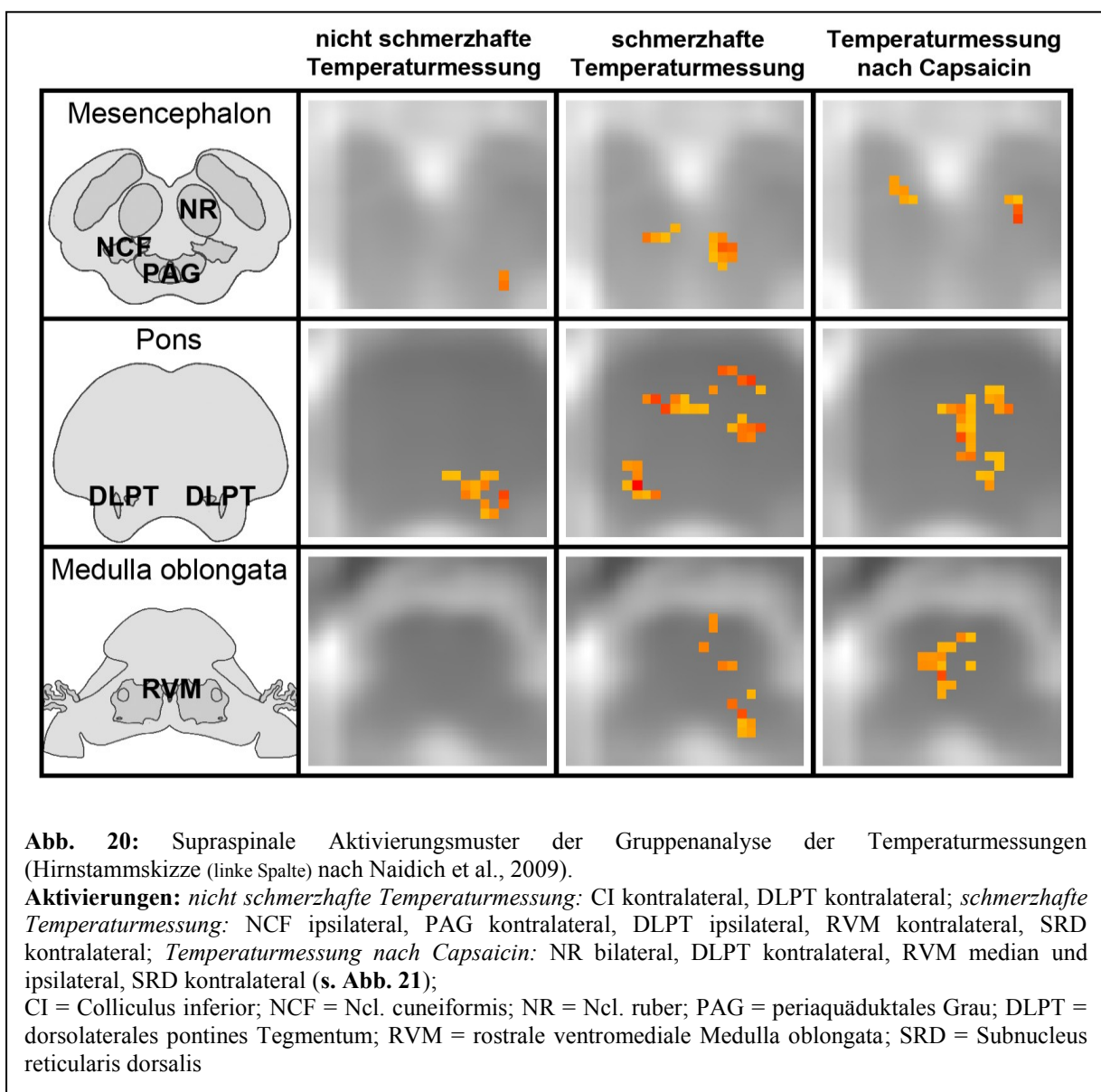
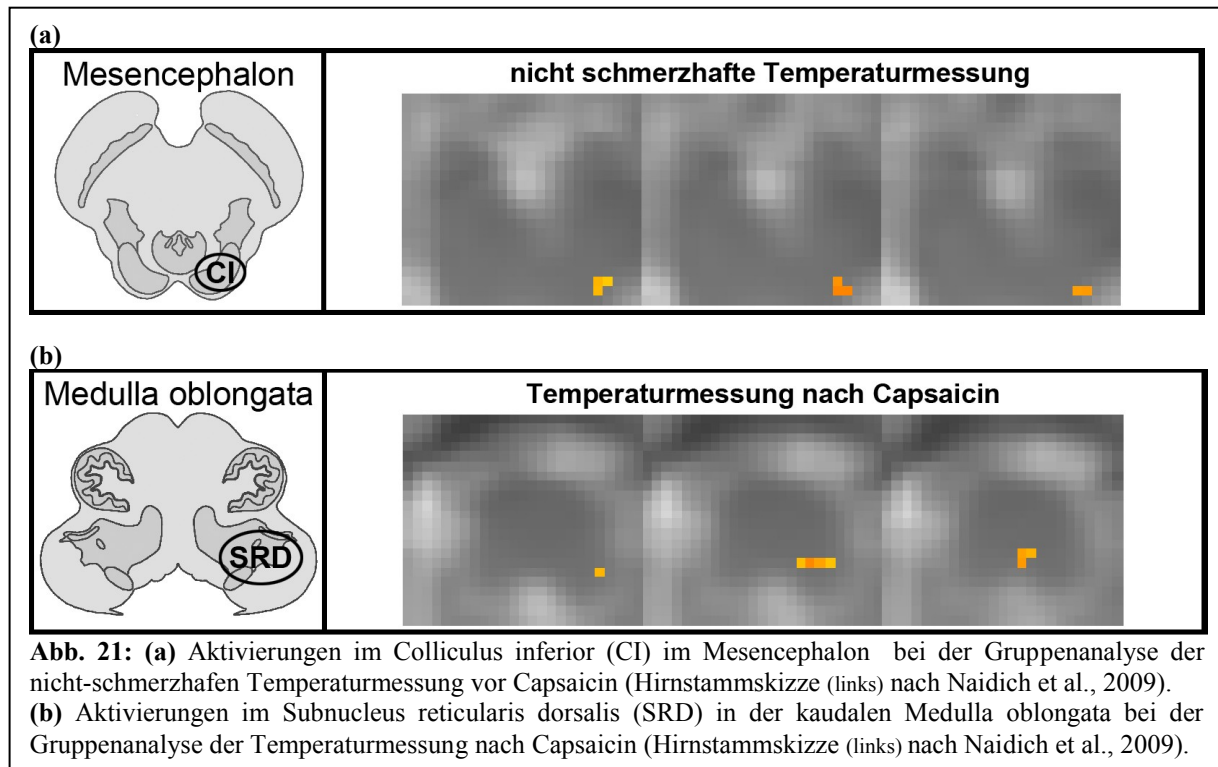


Abb. 19: Spinale Aktivierungsmuster der Gruppenanalyse der Temperaturmessungen

Aktivierungen: *nicht schmerzhaftes Temperaturmessung:* kontralaterales Hinterhorn (C6,C8,Th1); *schmerzhaftes Temperaturmessung:* ipsilaterales (C5-Th1) und kontralaterales (C6-C8) Hinterhorn sowie ipsilaterales (C5,C7,C8) und kontralaterales (C5-C8) Vorderhorn; *Temperaturmessung nach Capsaicin:* ipsilaterales (C7,C8) und kontralaterales (C5,C7,C8) Hinterhorn sowie ipsilaterales (C5-C7) und kontralaterales (C5,C6) Vorderhorn.

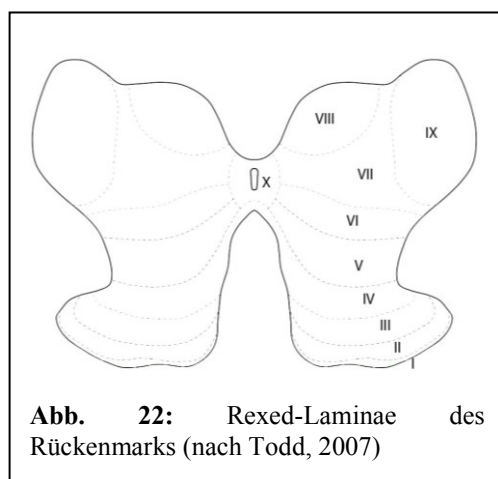
Supraspinal wurden kontralateral zu dem applizierten Wärmereiz Aktivierungen sowohl im Pons als auch im Mesencephalon sichtbar. Die pontinen Aktivierungen entsprachen dabei dem Areal des kontralateralen DLPT (**Abb. 20**) und die Aktivierungen im Mittelhirn der Region des kontralateralen Colliculus inferior (**Abb. 21**). Im dorsalen Pons zeigten sich ipsilateral zum Wärmestimulus außerdem positiv zur Schmerzintensität korrelierende Aktivierungen ($\Delta_{(S/S)}$: Spearmanscher Rangkorrelationskoeffizient $r_s = 0,547$, $p = 0,028$). Dabei stellte sich heraus, dass bei denjenigen Probanden, die bei den letzten Stimuli der Testung leichte Schmerzen auf der NAS angaben, auch Aktivierungen in dieser Region erfasst wurden.





3.2.2. Schmerzhafte Temperaturmessung vor Capsaicin

Die schmerzhafte thermische Stimulation im Dermatom C6 vor erfolgter Sensibilisierung führte im Vergleich zur nicht-schmerzhaften Messung zu einem signifikanten Anstieg des eingehenden MRT-Signals im ipsilateralen Hinterhorn des korrespondierenden Rückenmarkssegments C6 ($n_{(v)}$: $-0,62 \pm 1,26$ vs. $0,15 \pm 0,38$, $p = 0,041$; $\Delta_{(S)}$: $-2,36 \pm 5,99$ vs. $2,44 \pm 5,97$, $p = 0,043$; $\Delta_{(S/S)}$: $-0,70 \pm 1,67$ vs. $0,62 \pm 1,51$, $p = 0,043$). Die beobachteten Aktivierungen waren dabei auf Höhe von C7 im gesamten Hinterhorn, in den benachbarten Rückenmarkssegmenten C6, C8 und Th1 im oberflächlichen und auf Höhe von C5 im tiefen ipsilateralen Hinterhorn lokalisiert. Die laterale Deviation der ipsilateralen Hinterhorn-Aktivierungen auf Höhe von C8 und Th1 könnte dabei durch von superfiziell liegenden



Drainagevenen ausgehende BOLD-Anteile der Kontrastdarstellung bedingt sein (Stroman et al., 2014). Des Weiteren waren auf Höhe der Segmente C5 – C8 auch im tiefen kontralateralen Hinterhorn Aktivierungen zu sehen.

Im ventralen Myelon zeigten sich einerseits laterale und damit am ehesten der Lamina IX nach Rexed zugehörige Bereiche ipsilateral auf Höhe der Segmente C5 und C7. Andererseits wurden auch

mediale am ehesten der Lamina VIII entsprechende Bereiche ipsilateral auf Höhe C5, kontralateral auf Höhe C6 und bilateral auf Höhe C8 aktiviert (zur Lokalisation der Rexed-Laminae im Rückenmark s. **Abb. 22**). Zusätzlich waren kontralaterale (C5) und bilaterale (C7) intermediäre Aktivierungen zu beobachten (für alle genannten Aktivierungen s. **Abb. 19**).

Supraspinal zeigten sich mesencephale Aktivierungen im kontralateralen PAG und ipsilateralen Ncl. cuneiformis. Im Pons waren im Gegensatz zu den anderen thermischen Messungen Aktivierungen im ipsilateralen DLPT sichtbar. Im Übrigen waren kontralaterale Aktivierungen im Bereich der RVM und in rostralen Anteilen des Subnucleus reticularis dorsalis (SRD) zu beobachten (**Abb. 20**).

Die Voxel-basierte Kontrastmessung zwischen nicht-schmerzhafter und schmerzhafter Temperaturmessung vor Capsaicin-Applikation zeigte keine signifikanten Mehraktivierungen.

3.2.3. Schmerzhaftes Temperaturmessung nach Capsaicin

Bei der thermischen Messung nach Capsaicin-Applikation zeigte sich ein signifikanter Anstieg des eingehenden MRT-Signals im ipsilateralen Hinterhorn der summierten Segmente C5 bis C7 im Vergleich zur nicht-schmerzhaften Messung mit gleicher Temperatur vor erfolgter Sensibilisierung ($\Delta_{(S)}$: $-2,98 \pm 7,69$ vs. $5,28 \pm 10,88$, $p = 0,047$; $\Delta_{(S/S)}$: $-0,88 \pm 2,12$ vs. $1,52 \pm 2,98$, $p = 0,047$). Bilaterale Aktivierungen des Hinterhorns konnten dabei auf Höhe der Rückenmarkssegmente C7 und C8 beobachtet werden (**Abb. 19**). Darüber hinaus ließ sich auch eine Verminderung bestehender Deaktivierungen gegenüber der nicht-schmerzhaften Temperaturmessung in den ipsilateralen Hinterhörnern der summierten Segmente C6 + C8 ($n_{(V)}$: $0,81 \pm 1,28$ vs. 0 , $p = 0,041$; $\Delta_{(S)}$: $-2,63 \pm 5,43$ vs. 0 , $p = 0,043$) sowie C6 + C8 + Th1 ($n_{(V)}$: $0,81 \pm 1,28$ vs. 0 , $p = 0,041$; $\Delta_{(S)}$: $-1,92 \pm 5,44$ vs. 0 , $p = 0,043$) berechnen.

Wie im ipsilateralen Hinterhorn zeigte sich auch im ipsilateralen Vorderhorn der summierten Segmente C5 bis C7 ein Anstieg des eingehenden MRT-Signals im Vergleich zur nicht-schmerzhaften Messung ($\Delta_{(S/S)}$: $-0,02 \pm 1,01$ vs. $2,05 \pm 3,32$, $p = 0,037$). Auf Höhe des Dermatoms der Testung waren dabei bilaterale mediale Vorderhornaktivierungen zusätzlich zu den auch vor Capsaicin-Applikation vorhandenen kontralateralen Aktivierungen im tiefen Hinterhorn sichtbar. Des Weiteren konnten Aktivierungen des ipsilateralen Vorderhorns in den Rückenmarkssegmenten C5 und C7 (medial (Lamina VIII) sowie lateral (Lamina IX) auf Höhe C5) festgestellt werden (**Abb. 20**), welche im Vergleich zur nicht-schmerzhaften Messung vor Sensibilisierung erhöht waren ($\Delta_{(S/S)}$: $0,5 \pm 1,31$ vs. $1,79 \pm 3,16$, $p = 0,046$). Auf

Höhe von C5 konnten hier zusätzlich Aktivierungen im kontralateralen Hinterhorn und in medianen und lateralen Bereichen der Zona intermedia beobachtet werden (**Abb. 19**).

		rostrale Medulla, ventral, Mittellinie			kaudale Medulla, dorsal, kontralateral		
		n(v)	$\Delta(S)$	$\Delta(S/S)$	n(v)	$\Delta(S)$	$\Delta(S/S)$
ipsilaterales Hinterhorn							
C5	r_s	0,521		0,547	0,847	0,806	0,780
	p	0,047		0,035	<0,001	<0,001	0,001
C7	r_s	0,566	0,621	0,589	0,515		
	p	0,028	0,014	0,021	0,049		
C8	r_s	0,708	0,606	0,641	0,984	0,982	0,982
	p	0,003	0,017	0,010	<0,001	<0,001	<0,001
Th1	r_s				0,662		
	p				0,007		

Tbl. 1: Supraspinale Areale der Temperaturmessung nach Capsaicin, deren Aktivierungen zu den Aktivierungen im ipsilateralen Rückenmarkshinterhorn korrelierten. r_s = Spearmanscher Korrelationskoeffizient; p = Signifikanz; n(voxel) = Anzahl der Voxel; $\Delta(S)$ = Signalveränderung; $\Delta(S/S)$ = Signalveränderung in Prozent.

Supraspinal war im Mesencephalon eine beidseitige, jedoch kontralateral betonte Aktivierung des Ncl. ruber zu sehen. Im Pons waren kontralaterale Aktivierungen des DLPT zu erkennen. Weiterhin fanden sich medullär starke mediane sowie ipsilaterale Aktivierungen in der Region der RVM (**Abb. 20**) und eine kontralaterale Aktivierung des SRD, jedoch in weiter kaudal gelegenen Anteilen als bei der schmerzhaften Temperaturmessung (**Abb. 21**). Diese Aktivierungen in der medianen ventralen rostralen (RVM) und kontralateralen dorsalen kaudalen (SRD) Medulla oblongata

korrelierten dabei positiv zu den Aktivierungen im ipsilateralen Hinterhorn (**Tbl. 1**). Eine sagittale Ansicht der einzelnen Temperaturmessungen zeigt **Abb. 23**.

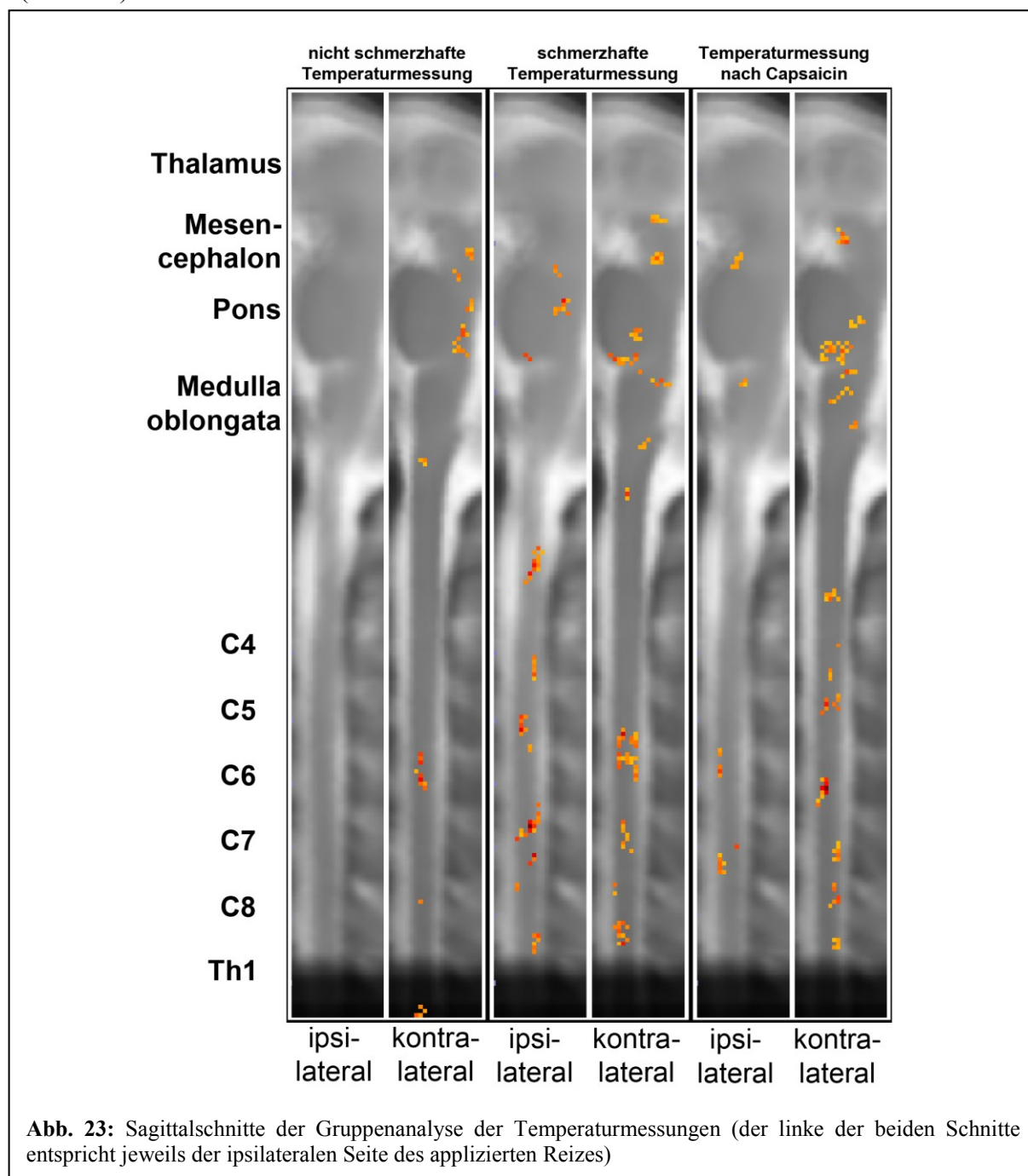
Die Voxel-basierte Kontrastmessung zwischen nicht-schmerzhafter sowie schmerzhafter Stimulation vor Sensibilisierung und schmerzhafter Stimulation bei bestehender Hitzeallodynie ergab keine signifikanten Mehraktivierungen.

3.2.4. Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse der Temperaturmessungen

Bei der nicht-schmerzhaften Temperaturmessung zeigte die Analyse der Bilddaten zwar keine Aktivierungen im ipsilateralen Hinterhorn, es wurden jedoch Aktivierungen in der Region des kontralateralen DLPT entsprechend einer Verschaltung durch den Tractus spinoparabrachialis sichtbar.

Bei der schmerzhaften Messung vor Capsaicin waren deutliche Aktivierungen im ipsilateralen Hinterhorn des Rückenmarks passend zur anatomischen Umschaltung auf das zweite nozizeptive Neuron zu sehen. Zudem zeigten sich bei der Analyse der Bilddaten Aktivierungen in der kontralateralen RVM, dem SRD und dem PAG entsprechend der weiteren Verschaltung durch den Tractus spinoreticularis und den Tractus spinomesencephalicus. Zusätzlich wurden Aktivierungen im ipsilateralen DLPT sichtbar (**Abb. 24**).

Auch bei der thermischen Messung nach Capsaicin-Applikation waren deutliche Aktivierungen im ipsilateralen Hinterhorn zu sehen, die bei gleicher Temperatur vor erfolgter Sensibilisierung nicht zu finden waren. Supraspinal zeigten sich bei der Analyse der Bilddaten Aktivierungen im bilateralen NR, im kontralateralen DLPT, in der ipsilateralen und medianen RVM sowie im kontralateralen SRD und damit in genau den Zentren, die für die zentrale Schmerzmodulation verantwortlich gemacht werden. Die Aktivierungen in der medianen RVM und dem SRD korrelierten dabei mit den Aktivierungen im ipsilateralen Hinterhorn (Abb. 25).



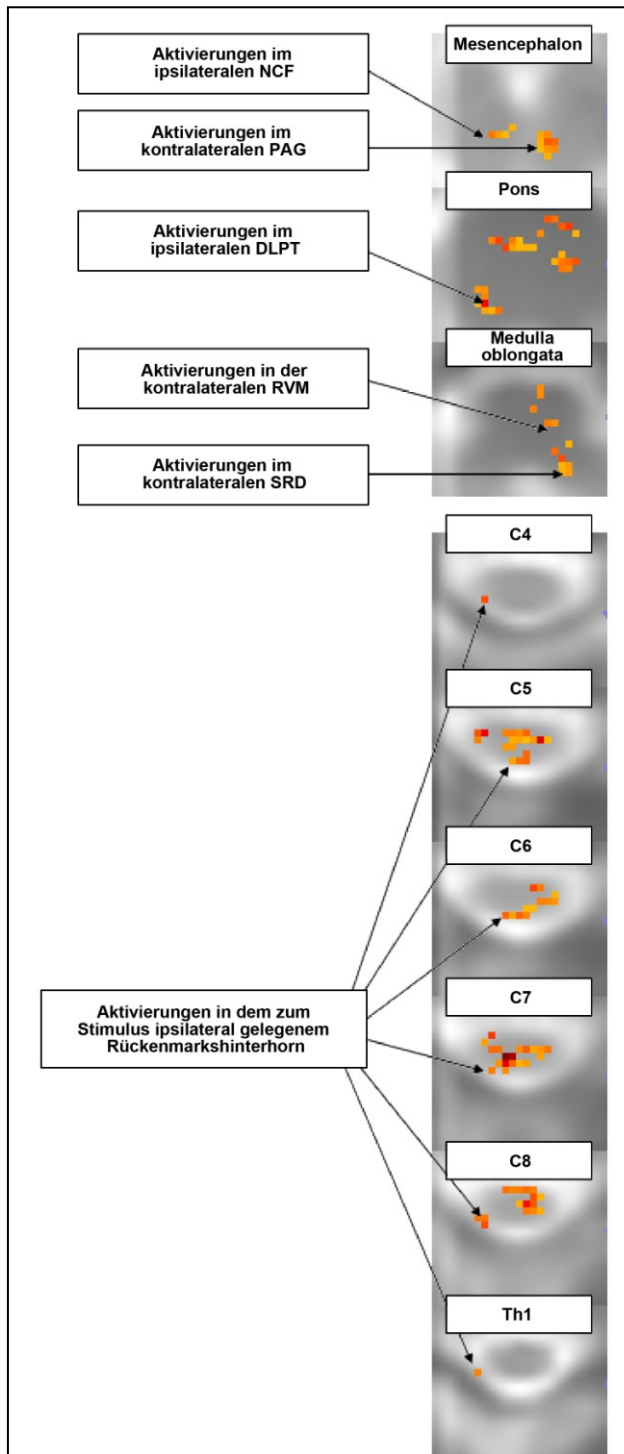


Abb. 24: Zentrale Beobachtungen der schmerzhaften Temperaturmessung vor Capsaicin-Applikation. NCF = Ncl. cuneiformis; PAG = periaquäduktale Grau, RVM = rostrale ventromediale Medulla; SRD = Subnucleus reticularis dorsalis.

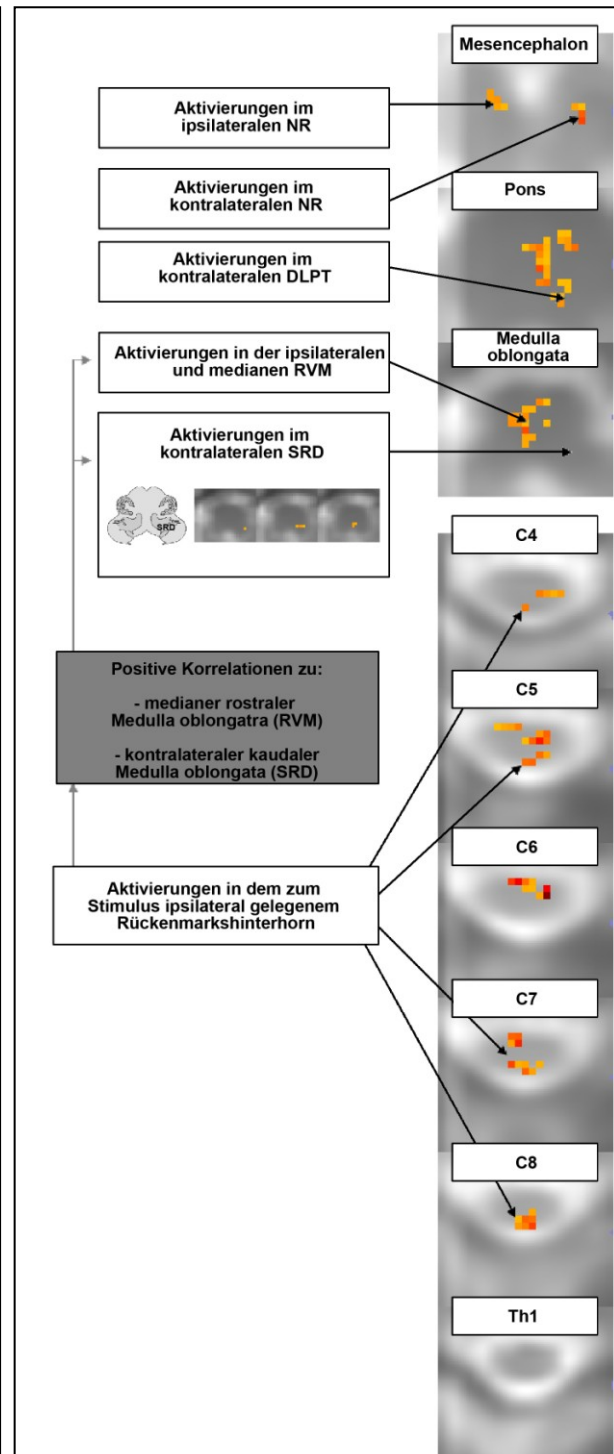
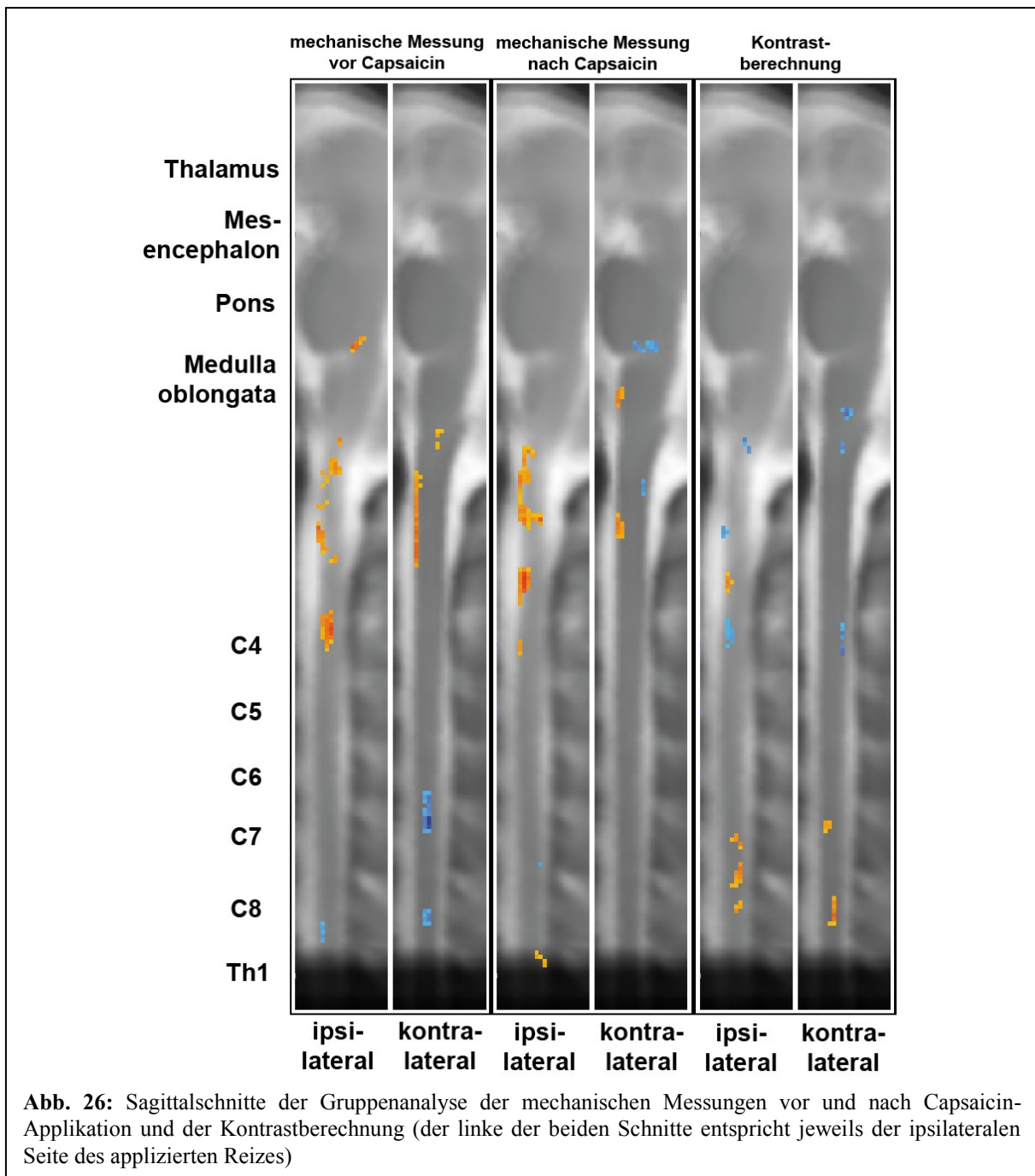


Abb. 25: Zentrale Beobachtungen der schmerzhaften Temperaturmessung nach Capsaicin-Applikation. NR = Ncl. ruber; DLPT = dorsolaterales pontines Tegmentum; RVM = rostrale ventromediale Medulla; SRD = Subnucleus reticularis dorsalis.

3.3. Mechanische Messungen

Eine sagittale Ansicht der mechanischen Messung vor und nach Sensibilisierung sowie der Kontrastberechnung zwischen diesen beiden Messungen zeigt **Abb. 26**.



3.3.1. Mechanische Messung vor Capsaicin

Bei der mechanischen Messung vor Sensibilisierung mit Capsaicin waren in den rostralen Bereichen des zervikalen Myelons Aktivierungen, in den weiter kaudalen Bereichen hingegen Deaktivierungen zu finden. Die gefundenen spinalen Deaktivierungen beschränkten sich dabei auf die tiefen Hinterhorn-Areale der Segmente C6 bis C8 (C6 und C8 bilateral, C7

kontralateral) und auf den Bereich der ipsilateralen Zona intermedia auf Höhe von C8 (**Abb. 27**).

Aktivierungen zeigten sich im superfiziellen ipsilateralen Hinterhorn auf Höhe des Rückenmarkssegments C5 (**Abb. 28**). Weiter rostral waren außerdem Aktivierungen im ipsilateralen Vorderhorn sichtbar (**Abb. 27**). Zudem zeigte sich eine positive Korrelation

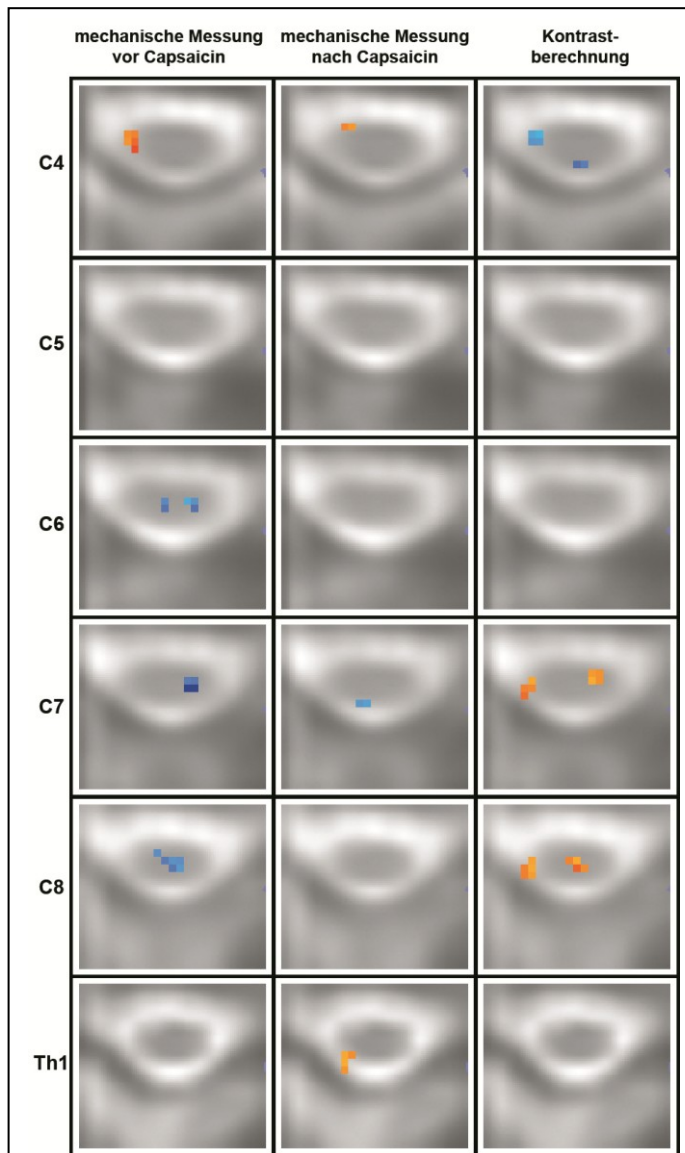


Abb. 27: Spinale Aktivierungsmuster der Gruppenanalyse der mechanischen Messungen vor und nach Capsaicin-Applikation.

Mechanische Messung vor Capsaicin: Deaktivierungen im ipsilateralen (C6,C8) und kontralateralen (C6-C8) Rückenmarkshinterhorn.

Mechanische Messung nach Capsaicin: Aktivierungen (Th1) und Deaktivierungen (C7) im superfiziellen Rückenmarkshinterhorn.

Kontrastdarstellung: Aktivierungen im ipsilaterales, oberflächlichen Hinterhorn von C7 und C8 sowie kontralateralem Vorder- (C7) und Hinterhorn (C8). Deaktivierungen im ipsilateralen Vorderhorn und kontralateralen Hinterhorn von C4.

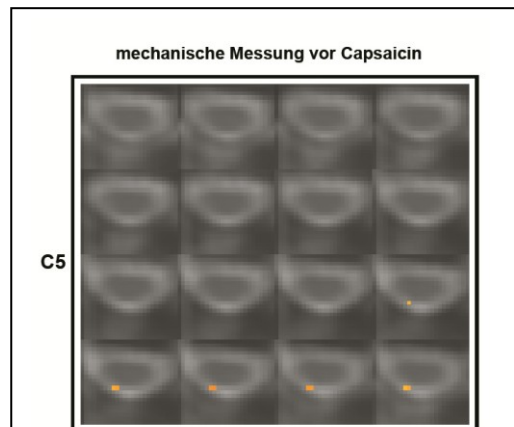


Abb. 28: Aktivierungen im ipsilateralen Rückenmarkshinterhorn in der Gruppenanalyse des Segments C5 vor Sensibilisierung mit Capsaicin.

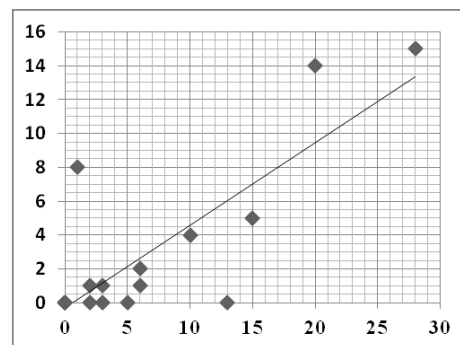
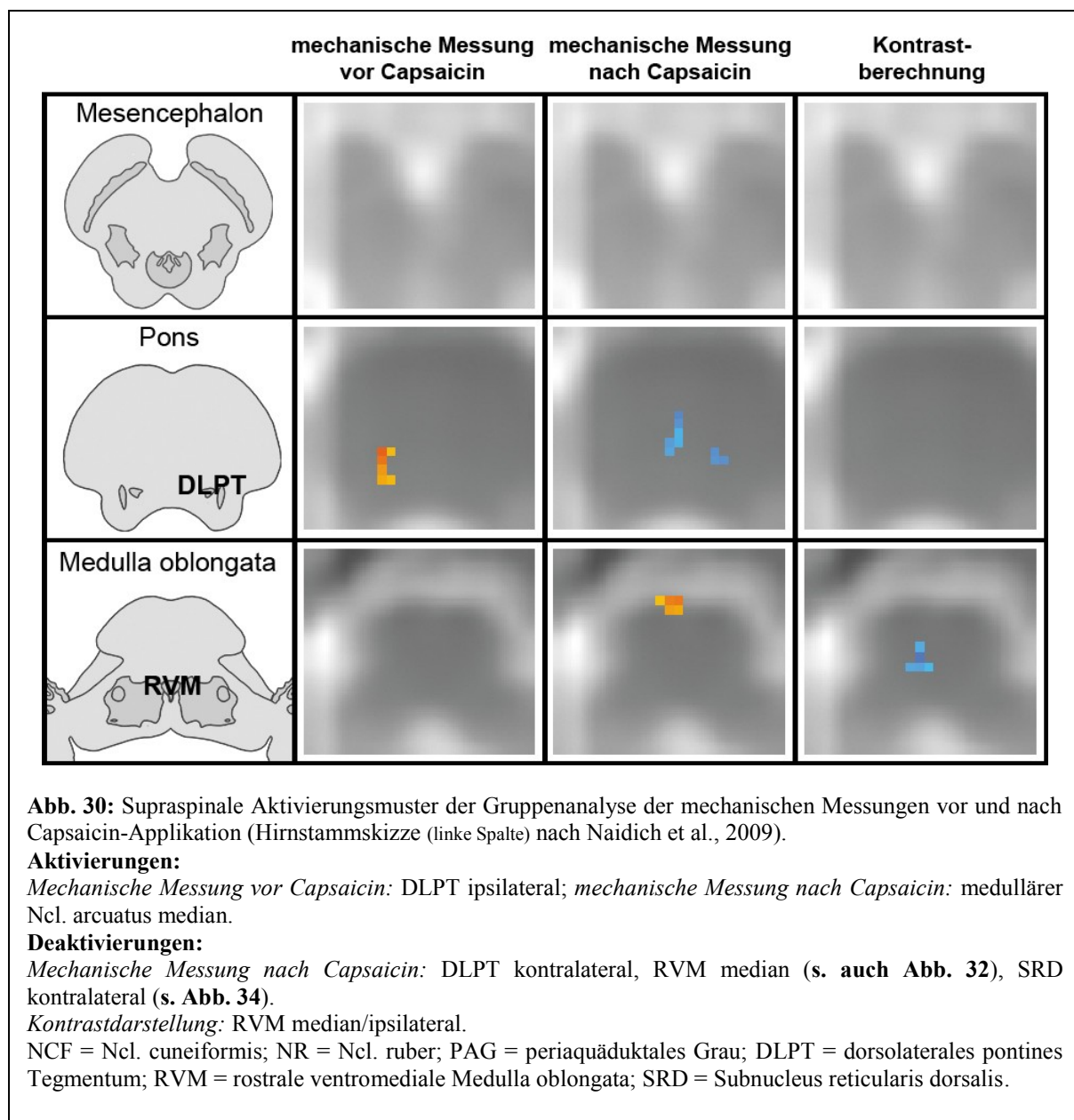


Abb. 29: Korrelation der Aktivierungen ($n(\text{voxel})$) im dorsalen ipsilateralen Pons (Abszisse) zu den Aktivierungen im ipsilateralen Hinterhorn auf Höhe C5 (Ordinate) bei der mechanischen Messung vor Capsaicin-Applikation.

zwischen Schmerzstärke und Signalveränderung im ipsilateralen Vorderhorn auf der Höhe des Rückenmarkssegments C7 ($\Delta_{(S)}$: $r_s = 0,513$; $p = 0,042$). Desto stärker der empfundene Schmerz also hier war, desto stärker waren auch die gemessenen Aktivierungen.

Supraspinal zeigten sich Aktivierungen im Areal des ipsilateralen DLPT. Diese Aktivierungen im ipsilateralen Pons korrelierten dabei positiv zu der Stärke der Aktivierungen im ipsilateralen Rückenmarkshinterhorn ($n_{(v)}$: C4: $r_s = 0,611$; $p = 0,012$; C5: $r_s = 0,613$; $p = 0,012$, **Abb. 29, 30**).



3.3.2. Mechanische Messung nach Capsaicin

Bei der mechanischen Messung nach Capsaicin-Applikation wurden im ipsilateralen superfiziellen Rückenmarkshinterhorn Aktivierungen auf Höhe des Segments Th1 und Deaktivierungen auf Höhe C7 sichtbar (**Abb. 27**). Des Weiteren zeigten sich wie bei der mechanischen Messung vor Sensibilisierung Aktivierungen des ipsilateralen Vorderhorns in C4 (**Abb. 27**) und eine positive Korrelation zwischen Schmerzstärke und Signalveränderung im ipsilateralen Vorderhorn des Rückenmarkssegments C7 ($\Delta(S)$; $r_s = 0,533$; $p = 0,041$).

Bei der Voxel-basierten Kontrastberechnung waren spinal Mehraktivierungen in den ipsilateralen oberflächlichen (C7, C8) und kontralateralen tiefen (C8) Anteilen der Hinterhörner sowie im kontralateralen Vorderhorn (C7) sichtbar. Die beobachtete laterale Deviation der ipsilateralen Hinterhorn-Aktivierungen könnte dabei wiederum durch von superfiziell liegenden Drainagevenen ausgehende BOLD-Anteile der Kontrastdarstellung bedingt sein (Stroman et al., 2014). Es zeigten sich außerdem verstärkte Deaktivierungen auf Höhe des Rückenmarksegments C4 im ipsilateralen Vorderhorn und im tiefen kontralateralen Hinterhorn (**Abb. 27**).

Supraspinal waren Deaktivierungen im ipsilateralen DLPT sichtbar (**Abb. 30**). Die Deaktivierungen im dorsalen Pons korrelierten dabei zu Aktivierungen im ipsilateralen

		Pons, dorsal, kontralateral			Pons, dorsal, ipsilateral			rostrale Medulla, ventral, ipsilateral			kaudale Medulla, dorsal, kontralateral		
		n(v)	$\Delta(S)$	$\Delta(S/S)$	n(v)	$\Delta(S)$	$\Delta(S/S)$	n(v)	$\Delta(S)$	$\Delta(S/S)$	n(v)	$\Delta(S)$	$\Delta(S/S)$
Ipsilaterales Hinterhorn													
C4	r _s				0,595			0,699	-0,827	-0,770			-0,560
	p				0,019			0,004	<0,001	0,001			0,030
C5	r _s	0,546											
	p	0,035											
C6	r _s								-0,537				
	p								0,039				
C7	r _s												
	p												
C8	r _s												-0,578
	p												0,024
Th1	r _s	0,621			0,555		-0,538				0,554		
	p	0,018			0,039		0,047				0,040		

Tbl. 2: Supraspinale Zentren der mechanischen Messung nach Capsaicin, deren Deaktivierungen zu Aktivierungen in den ipsilateralen Rückenmarkshinterhörnern korrelierten. Die Werte von $\Delta(S)$ und $\Delta(S/S)$ sind dabei negativ, da Deaktivierungen (negative $\Delta(S)$ und $\Delta(S/S)$ - Werte) zu Aktivierungen (positive $\Delta(S)$ und $\Delta(S/S)$ - Werte) korrelieren.

r_s = Spearmanscher Korrelationskoeffizient; p = Signifikanz; n(voxel) = Anzahl der Voxel; $\Delta(S)$ = Signalveränderung; $\Delta(S/S)$ = Signalveränderung in Prozent.

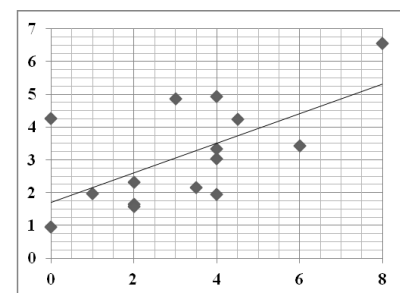


Abb. 31: Korrelationen der Aktivierungen ($\Delta(S/S)$) im dorsalen kontralateralen Pons (Ordinate) zur angegebenen Schmerzstärke (NAS, Abszisse) bei der mechanischen Messung nach Capsaicin-Applikation.

Rückenmarkshinterhorn (**Tbl. 2**). Desto höher die gemessenen pontinen Deaktivierungen also waren, desto höher waren auch die ipsilateralen Hinterhorn-Aktivierungen. Des Weiteren korrelierten die gemessenen Aktivierungen im dorsalen kontralateralen Pons positiv zur Schmerzstärke ($\Delta_{(s)}$: $r_s = 0,664$; $p = 0,007$; $\Delta_{(s/s)}$: $r_s = 0,539$; $p = 0,038$; **Abb. 31**).

Auch im Bereich des medianen Pons waren Deaktivierungen zu beobachten (**Abb. 30**). Da die Ncl. raphe magnus und gigantocellularis in kaudale Bereiche des Pons reichen, stimmten diese medianen pontinen Deaktivierungen dementsprechend mit rostralen Bereichen der RVM überein (**Abb. 32**). Beim Voxel-Vergleich der mechanischen Messungen zeigten sich zudem verstärkte Deaktivierungen in den kaudalen Anteilen der medianen und ipsilateralen RVM (**Abb. 30**). Diese Deaktivierungen in der rostralen Medulla oblongata korrelierten dabei ipsilateral zu Aktivierungen (**Tbl. 2**), in der Mittellinie hingegen zu Deaktivierungen im ipsilateralen Rückenmarks-Hinterhorn ($C5: n_{(v)}$: $r_s = 0,556$; $p = 0,031$; $C7: n_{(v)}$: $r_s = 0,599$; $p = 0,018$; $\Delta_{(s)}$: $r_s = 0,608$; $p = 0,016$).

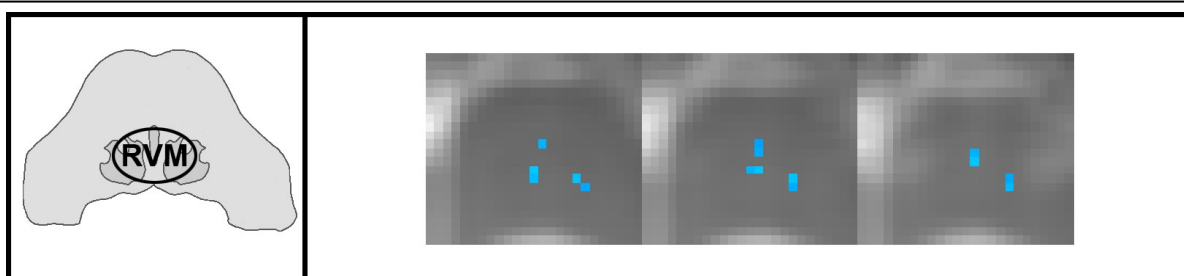


Abb. 32: Deaktivierungen der RVM (rostrale ventromediale Medulla) auf Höhe des kaudalen Pons bei der Gruppenanalyse der mechanischen Messung nach Capsaicin (Hirnstammskizze (linke Spalte) nach Naidich et al., 2009).

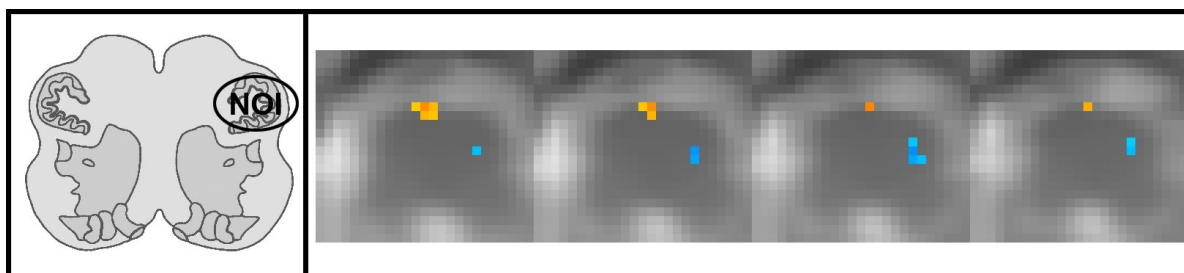


Abb. 33: Deaktivierungen im Nucleus olivaris inferior (NOI) und Aktivierungen im ipsilateralen Ncl. arcuatus in der kaudalen Medulla oblongata bei der Gruppenanalyse der mechanischen Messung nach Capsaicin (Hirnstammskizze (linke Spalte) nach Naidich et al., 2009).

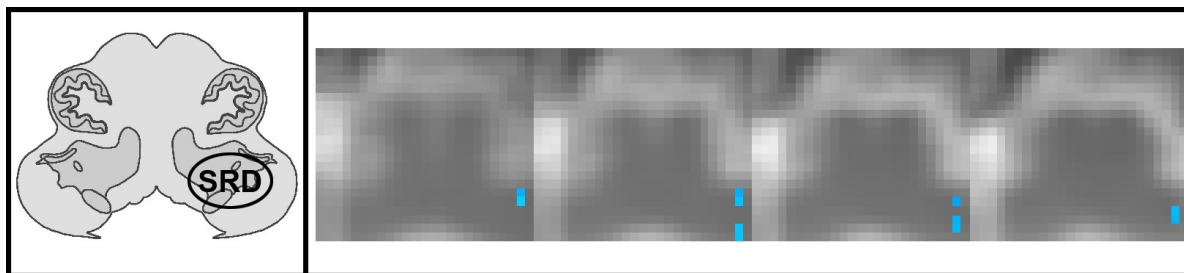


Abb. 34: Deaktivierungen im Subnucleus reticularis dorsalis (SRD) bei der Gruppenanalyse der mechanischen Messung nach Capsaicin (Hirnstammskizze (linke Spalte) nach Naidich et al., 2009).

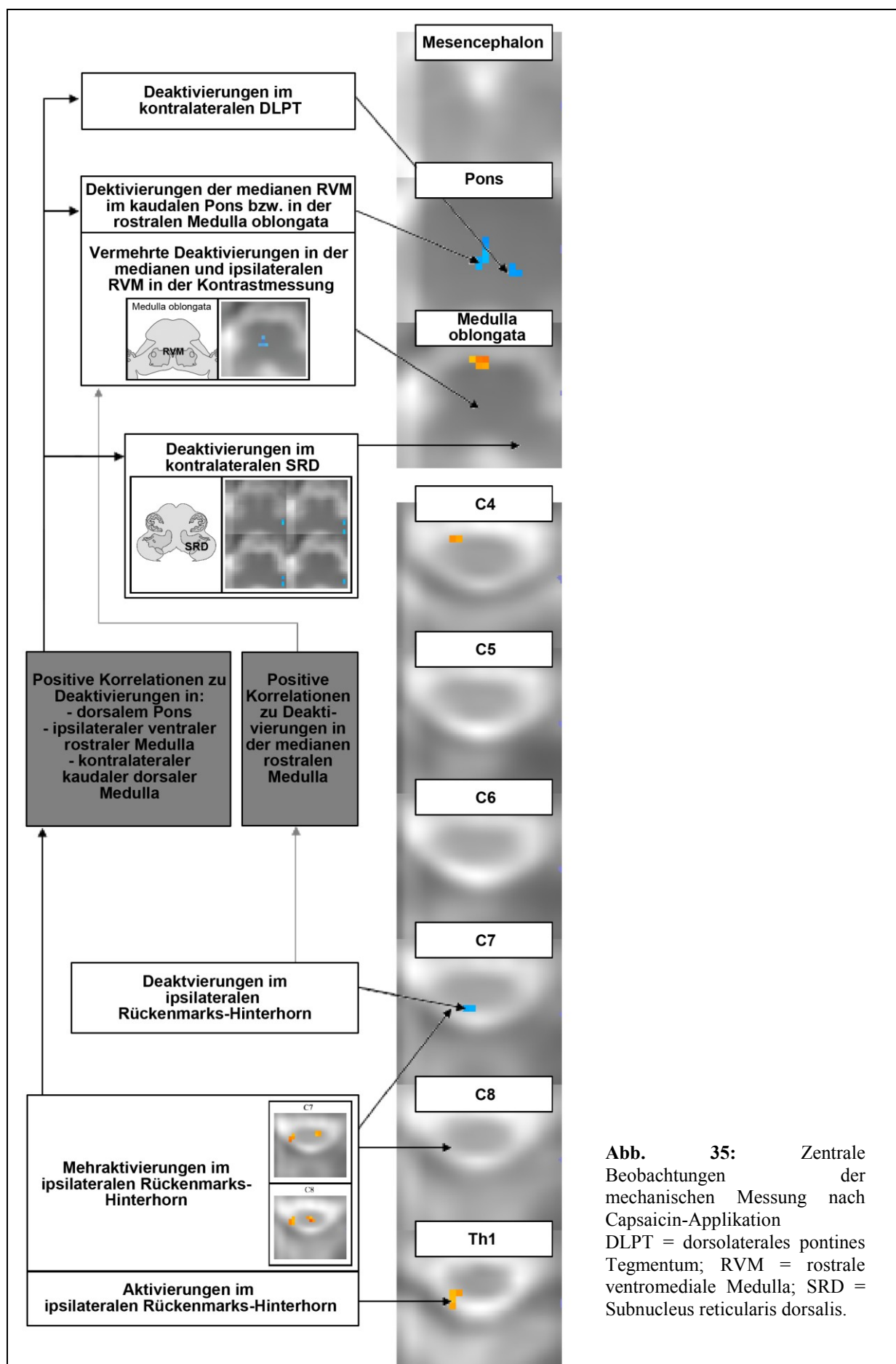
Des Weiteren zeigten sich nach Capsaicin-Applikation kontralaterale Deaktivierungen im Nucleus olivaris inferior (NOI, **Abb. 33**) und im SRD (**Abb. 34**). Diese in der kontralateralen dorsalen kaudalen Medulla oblongata gelegenen Deaktivierungen korrelierten dabei ebenfalls zu Aktivierungen im ipsilateralen Rückenmarkshinterhorn (**Tbl. 2**).

Die einzigen Aktivierungen im Bereich des Hirnstamms ließen sich median im Bereich des ipsilateralen medullären Ncl. arcuatus feststellen (**Abb. 30**).

3.3.3. Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse der mechanischen Messungen

Passend zur anatomischen Umschaltung auf das zweite nozizeptive Neuron wurden bei der mechanischen Messung vor erfolgter Sensibilisierung neben in tieferen Schichten vorhandenen Deaktivierungen auch superfizielle Aktivierungen im Rückenmarkshinterhorn sichtbar. Diese korrelierten zu ebenfalls in der Bildgebung sichtbaren Aktivierungen im ipsilateralen Pons.

Auch bei der mechanischen Messung nach Capsaicin-Applikation waren Marginalzonen-Aktivierungen im ipsilateralen Rückenmarkshinterhorn zu sehen, die Kontrastberechnung zeigte zudem deutliche Mehraktivierungen in diesem Areal in den Segmenten C7 und C8. Des Weiteren waren bei der Analyse der Bilddaten Deaktivierungen im Bereich von DLPT, RVM und SRD zu sehen, deren Stärke zur Höhe der Aktivierungen im ipsilateralen Hinterhorn korrelierte. Die Kontrastmessung zeigte zudem Deaktivierungen im Bereich der RVM. Diese Deaktivierungen korrelierten dabei positiv zu sichtbaren Deaktivierungen im ipsilateralen Rückenmarkshinterhorn (**Abb. 35**).



4. Diskussion

4.1. Analyse und Vergleich der Ergebnisse in Bezug auf die Fachliteratur und andere fMRT-Studien

4.1.1. Myelon

4.1.1.1. Ipsilaterales Rückenmarkshinterhorn

Bei der Applikation eines nozizeptiven Stimulus erfolgt die Umschaltung der primären Schmerzafferenzen auf das zweite nozizeptive Neuron im ipsilateralen Rückenmarkshinterhorn. Dementsprechend sollte durch die in dieser Studie applizierten thermischen und mechanischen Schmerzreize eine Aktivierung der im Hinterhorn gelegenen Projektionsneurone erfolgen (Rosenow et al., 2005, **siehe auch 1.1.2.**). Diese Annahme konnte in allen durchgeführten Messungen bestätigt werden. So waren bei der nicht-schmerzhaften Temperaturmessung bei der Analyse der Bilddaten keine Aktivierungen im ipsilateralen Rückenmarkshinterhorn sichtbar. Zwar werden auch nicht-schmerzhafte thermische Informationen in dieser Region verschaltet, aber die geringe Intensität des Stimulus ohne die Aktivierung nozizeptiver Projektionsneurone reichte hier nicht aus, um zu in der fMRT sichtbaren Aktivierungen zu führen. Dass eine Applikation von Schmerzreizen hingegen mit einer Aktivierung von nozizeptiven Hinterhorn-Neuronen einhergeht, war am deutlichsten bei den schmerzhaften Temperaturmessungen zu beobachten. So zeigte sich bei beiden Messungen ein signifikanter Anstieg des eingehenden MRT-Signals im ipsilateralen Rückenmarkshinterhorn mit starken Aktivierungen in sowohl oberflächlichen als auch tiefen Hinterhornanteilen. Dies könnte so das bildmorphologische Korrelat einer Aktivierung der in den Rexed-Laminae I und V gelegenen nozizeptiven Projektionsneuronen darstellen. Entsprechend einer solchen Aktivierung von marginalen Projektionsneuronen waren auch in den beiden schmerzhaften mechanischen Messungen Aktivierungen von superfiziellen Hinterhornanteilen zu sehen. Hier waren sie allerdings weniger ausgeprägt als bei den thermischen Versuchen, was mit der geringeren Schmerzstärke dieser Messungen erklärt werden könnte.

Hinterhorn-Aktivierungen bei applizierten Schmerzreizen, wie sie in dieser Studie beobachtet wurden, zeigten sich auch bei anderen spinalen fMRT-Studien der letzten Jahre. So wurde sowohl bei mechanischen (Ghazni et al., 2010) als auch bei thermischen (Cahill u. Stroman, 2011) Schmerzreizen eine Aktivierung des ipsilateralen Hinterhorns berichtet.

Für die Beobachtung, dass Änderungen der neuronalen Aktivität nicht nur im Rückenmarkssegment C6 sondern auch in den umgebenden zervikalen Segmenten sichtbar waren, gibt es verschiedene Erklärungsansätze: So enden die primären afferenten Neurone eines Dermatoms nicht nur in dem mit ihm assoziierten Rückenmarkssegment, sondern spalten sich vielmehr longitudinal in Kollateralen auf, wodurch sie in die angrenzenden Rückenmarkssegmente reichen (1. Sherrington-Gesetz). Bei Primaten wurde dementsprechend gezeigt, dass ein einzelnes Dermatom jeweils durch Spinalwurzeln von mindestens drei Rückenmarkssegmenten innerviert wird. Des Weiteren benötigen zur Schmerzminderung eingesetzte neuroablative Verfahren die Ablation von mindestens drei Spinalwurzeln bei nur einem betroffenen Dermatom (Dorsi u. Belzberg, 2007). Eine zweite Erklärung für Aktivierungen in den umgebenden Rückenmarkssegmenten ist auch die Möglichkeit, dass neben der Stimulation des Dermatoms C6 auch Fasern benachbarter Dermatome durch den applizierten Reiz aktiviert wurden.

Bei neurogenen Schmerzzuständen werden spinale nozizeptive Projektionsneurone bei einem gleichbleibenden applizierten Stimulus im stärkeren Maße aktiviert (Westlund, 2006, Ossipov u. Porreca, 2006). Capsaicin-induzierte Hitzeallodynie ist dabei durch eine Sensibilisierung von peripheren Nozizeptoren bedingt. Durch eine erniedrigte Reizschwelle sprechen so sensibilisierte Nozizeptoren auf ansonsten nicht schmerzhaft thermische Reize an und führen zu einer Aktivierung von nozizeptiven Projektionsneuronen im Rückenmarkshinterhorn (LaMotte et al., 1991, Treede et al., 1992, Johanek et al., 2006). Dies wurde in der jetzigen Studie nun mittels spinaler fMRT zum ersten Mal beim Menschen in vivo gezeigt. So führten die gleichen Temperaturreize, die vor Capsaicin-Applikation noch keine Aktivitätsänderungen im Rückenmarkshinterhorn bewirkten, nach erfolgter Sensibilisierung zu einem signifikanten Anstieg des eingehenden MRT-Signals mit deutlich sichtbaren Hinterhorn-Aktivierungen.

Die sekundäre mechanische Hyperalgesie wird hingegen durch den Vorgang einer zentralen Sensibilisierung erklärt (LaMotte et al., 1991, **siehe auch 1.2.5.**). Bislang konnte ein erhöhtes Antwortverhalten von Hinterhornneuronen auf mechanische Reize im Areal der Capsaicin-induzierten sekundären Hyperalgesie jedoch nur tierexperimentell gezeigt werden (Simone et al., 1991). Diese Studie ist nun die erste, die solch spinale Mehraktivierungen bei sekundärer mechanischer Hyperalgesie auch beim Menschen in vivo zeigt. So waren in der Kontrastdarstellung der mechanischen Messungen Mehraktivierungen in den Segmenten C7 und C8 zu sehen, die durch eine verstärkte Aktivierung von Projektionsneuronen bei bestehender zentraler Sensibilisierung bedingt sein könnten.

Die Übertragung von Aktionspotentialen von peripheren Nervenfasern auf Projektionsneurone des Rückenmarkshinterhorns unterliegt normalerweise einer prä- und postsynaptischen Hemmung durch inhibitorische Interneurone und supraspinale Zentren (Millan, 2002). In dieser Studie zeigten sich dementsprechend Deaktivierungen in der mechanischen Messung vor Capsaicin-Applikation im tiefen Hinterhorn der Segmente C6 und C8. Neurogene Schmerzzustände werden neben der besprochenen direkten Aktivierung von Projektionsneuronen auch indirekt durch das Fehlen dieser durch spinale Interneurone vermittelten Hemmung bedingt (Yaksh, 1989, Meisner et al., 2010). Daten dieser Studie unterstützen eine solche Annahme. So waren die vorher vorhandenen Deaktivierungen bei der mechanischen Messung nach Sensibilisierung erloschen. Auch beim Vergleich der nicht-schmerzhaften Temperaturmessung vor Capsaicin-Applikation mit der Messung nach eingetretener Hitzeallodynie zeigten sich deutlich höhere Deaktivierungen im ipsilateralen Hinterhorn vor erfolgter Sensibilisierung.

Die bei der mechanischen Messung nach Sensibilisierung sichtbaren Deaktivierungen im superfiziellen ipsilateralen Hinterhorn könnten hingegen das bildmorphologische Korrelat einer Deaktivierung der in der Substantia gelatinosa liegenden inhibitorischen Interneurone sein. Da eine Korrelation zwischen diesen spinalen Deaktivierungen und Deaktivierungen in der RVM vorlag, könnten die beobachteten Deaktivierungen so einer herabgesetzten OFF-Zellen-vermittelten Aktivierung von inhibitorischen Interneuronen durch die RVM entsprechen (**siehe dazu auch 4.1.2.3.**).

4.1.1.2. Kontralaterales Rückenmarkshinterhorn

Kontralaterale Aktivitätsänderungen in dorsalen und intermediären Bereichen des Myelons wurden regelmäßig in spinalen fMRT-Studien nachgewiesen, bei denen nicht-schmerzhafte (Stroman, 2009) oder schmerzhafte thermische (Cahill u. Stroman, 2011) und mechanische (Ghazni et al., 2010) Stimuli appliziert wurden. Diese Beobachtungen bestätigt auch die jetzige Studie. So zeigten sich bei allen Temperaturmessungen Aktivierungen und bei der mechanischen Messung vor Capsaicin-Applikation Deaktivierungen in den kontralateralen dorsalen und intermediären Bereichen des Myelons. In der Fachliteratur gibt es allerdings nur wenige Erklärungen für diese in der spinalen funktionellen MRT so kontinuierlich sichtbaren kontralateralen Aktivitätsänderungen. Ein Teil davon könnte durch nozizeptive Primärafferenzen, die dorsal des Zentralkanals in medianen Hinterhornanteilen sowie in den kontralateralen Laminae I und V enden, verursacht werden (Light u. Perl, 1979). Auch Interneurone des ipsilateralen Hinterhorns, die die Mittellinie kreuzen, könnten teilweise als

Erklärung dienen (Stroman, 2009). Da in dieser Studie zudem beim Vergleich der Messungen vor und nach erfolgter Sensibilisierung Aktivitätsänderungen im kontralateralen Myelon nachgewiesen wurden, ist zudem wahrscheinlich, dass auch das kontralaterale Hinterhorn an der Entstehung und Aufrechterhaltung einer zentralen Sensibilisierung beteiligt ist. In zukünftigen spinalen fMRT-Studien wäre es erforderlich, diese kontralateralen Aktivierungen des dorsalen Myelons weiter zu untersuchen, da solche kontralateralen Veränderungen mehrfach bei unilateralen Schmerzzuständen beschrieben wurden (Coderre et al., 2004, Hugel et al., 2008).

4.1.1.3. Ventrales Myelon

In tierexperimentellen Studien wird die Schmerzstärke eines applizierten Reizes über den Wegziehreflex des Tiers bestimmt, da die Applikation von Schmerzreizen zu motorischen Antwortmechanismen führt. Diese werden über eine direkte Verschaltung von den die Afferenzen erhaltenden Hinterhornneuronen oder von supraspinalen retikulären Kerngebieten an ipsi- und kontralaterale motorische Interneurone vermittelt, die letztendlich zu der Aktivierung von ipsilateralen Motoneuronen führt (Morgan, 1998). Obwohl alle Probanden dieser Studie die Anweisung hatten, sich während der Messung nicht zu bewegen, müsste trotzdem die Beteiligung des ventralen Vorderhorns bei den schmerzhaften Messungen zu sehen sein, da es sich um eine reflektorische Verschaltung handelt (Stroman, 2009). Da die Messung mit niedriger Temperatur vor erfolgter Sensibilisierung nicht schmerzhaft war, sollten bei ihr auch keine motorischen Antworten vermittelt werden. Dementsprechend war bei dieser Messung auch keine spinale ventrale Aktivierung zu beobachten. Im Gegensatz dazu wurden bei allen schmerzhaften Messungen Aktivierungen im ipsilateralen Vorderhorn festgestellt. Bei beiden mechanischen Messungen waren so Aktivierungen im Bereich des ipsilateralen ventralen Myelons auf Höhe von C4 zu sehen, bei den schmerzhaften Temperaturmessungen konzentrierte sich diese ipsilaterale Vorderhorn-Aktivierung auf die Segmente C5 und C7. Dementsprechend zeigten sich im ipsilateralen Vorderhorn auch beim Vergleich der nicht-schmerzhaften thermischen Messung mit der schmerzhaften Messung nach eingetretener Hitzeallodynie deutlich erhöhte Aktivierungen in diesen beiden Segmenten sowie ein signifikanter Anstieg des eingehenden MRT-Signals in den Segmenten C5 – C7.

Die bestehende positive Korrelation zwischen der Höhe der angegebenen Schmerzstärke und den Aktivierungen im ipsilateralen Vorderhorn des Rückenmarkssegments C7 bei beiden schmerzhaften mechanischen Messungen verdeutlicht zudem, dass die beobachteten Änderungen der motorischen Aktivierungsmuster eine Antwortreaktion auf den applizierten

Schmerzreize sind und so bei einer erhöhten Schmerzstärke zunehmen. Die in dieser Studie aktivierten Rückenmarkssegmente C5 und C7 innervieren Muskeln, die Flexions- (M. biceps brachii und M. brachialis) und Pronationsbewegungen (M. pronator teres, M. pronator quadratus) vermitteln (Schünke et al., 2006). Da die Applikation des Schmerzreizes am Unterarm in Supinations- und Extensionsstellung erfolgte, wäre zum Entgehen des Schmerzreizes genau die Kontraktion dieser Muskeln erforderlich. Dies spricht für die Vermutung, dass die Aktivierungen in dieser Region einer nozizeptiven Reflexschleife entsprechen.

4.1.2. Hirnstamm

4.1.2.1. Mesencephalon

4.1.2.1.1. Periaquäduktale Grau

Im Mesencephalon gilt insbesondere das periaquäduktale Grau als entscheidende Region zur Modulation der Schmerzwahrnehmung. Es erhält eine hohe Anzahl an direkten spinalen nozizeptiven Afferenzen über den Tractus spinomesencephalicus (Mouton u. Holstege, 1998) und sendet seine Efferenzen über weiter kaudal liegende Hirnstammregionen (DLPT und RVM) zurück an das Myelon. Durch eine solche spinobulbospinale Schleife erreicht das PAG über das System der deszendierenden Hemmung eine negative Rückkopplung bei starken Schmerzreizen und vermeidet dadurch die Entstehung von exzessiven Schmerzen (Pertovaara, 2006, Pertovaara u. Almeida, 2006). In dieser Studie wird eine solche Aktivierung des PAG bei starken Schmerzreizen gezeigt. So war bei der mit hohen Schmerzstärken bewerteten sicher schmerzhaften Temperaturmessung eine Aktivierung im Bereich des PAG zu sehen, wie sie bei einer Aktivierung der deszendierenden Schmerzhemmung zu erwarten wäre. Dies unterstützend wurden derartige PAG-Aktivierungen auch schon bei anderen neuroradiologischen Schmerzstudien durch elektrische (Dunckley et al., 2005) und thermische (Cahill u. Stroman, 2011) Stimuli gezeigt. Dass bei der schmerzhaften mechanischen Messung keine Aktivitätsänderungen zu sehen waren, kann mit der geringeren Intensität des gegebenen Reizes erklärt werden. So war auch die ermittelte Schmerzstärke dieser Messung ($NAS = 2,1 \pm 1,8$) deutlich niedriger als bei der schmerzhaften Temperaturmessung ($NAS = 4,6 \pm 1,8$).

Nach erfolgter Sensibilisierung durch das Hitze/Capsaicin-Modell zeigten sich hingegen keine Aktivierungen im Bereich des zentralen Höhlengraus, obwohl das PAG auch eine entscheidende Rolle in der deszendierenden Bahnung von Schmerzreizen spielt. So bildet es einen elementaren Bestandteil der über die RVM verlaufenden exzitatorischen

pronozizeptiven Schleife (Gebhart, 2004, Ossipov u. Porreca, 2006, **siehe auch 1.2.5.2.3.**) und eine frühere fMRT-Studie konnte Aktivierungen im Bereich des PAGs bei Capsaicin-induzierter sekundärer mechanischer Hyperalgesie nachweisen (Zambreanu et al., 2005). Eine weitere fMRT-Studie zur Untersuchung dieses experimentellen Schmerzzustandes konnte hingegen so wie die jetzige Studie keine Aktivierungen in dieser Region feststellen (Lee et al., 2008). Ursächlich für diese unterschiedlichen Beobachtungen könnte eine Überlagerung von gleichzeitig auf engem Raum ablaufenden aktivierenden und deaktivierenden Prozessen sein, denn die deszendierende Bahnung von Schmerzreizen wird auch zum Teil über einen Wegfall der PAG-vermittelten endogenen Hemmung erreicht (Lovick, 2008). So zeigten Studien von Becerra et al. solch parallel stattfindende Aktivierungen und Deaktivierungen im Gebiet des zentralen Höhlengraus bei neuropathischen Schmerzen (Becerra et al. 2001, 2006). Die bestehenden Unterschiede zu früheren Studien mit Aktivierungen im PAG (Zambreanu et al., 2005, Becerra et al., 2006, Mainero et al., 2007, **Tbl. 3**), könnten zudem auch durch den unterschiedlichen Versuchsaufbau - wie das eingesetzte Sensibilisierungsverfahren oder die verschiedene Art und Stärke des applizierten Stimulus - erklärt werden. Auch der Einsatz unterschiedlicher Messverfahren (BOLD vs. SEEP) und MRT-Geräte verschiedener Hersteller und Feldstärken könnte eine mögliche Begründung darstellen.

4.1.2.1.2. Nucleus cuneiformis

Als weitere für die Schmerzmodulation bedeutende mesencephale Struktur gilt der Ncl. cuneiformis (NCF), der wie das PAG über den Tractus spinomesencephalicus direkte nozizeptive Afferenzen von spinalen Projektionsneuronen erhält (Tracey, 2005). In ihm liegende Neurone vermitteln so bei einer Aktivierung ihrer NMDA-Rezeptoren eine deszendierende Schmerzhemmung über kaudal liegende Hirnstammareale wie die RVM (Haghparast et al., 2007, 2008). Diese NCF-Efferenzen verlaufen dabei zum großen Teil ipsilateral (Zemlan u. Behbehani, 1988). Dementsprechend waren bei der schmerzhaften Temperaturmessung vor Capsaicin-Applikation ipsilaterale Aktivierungen in diesem Kerngebiet sichtbar. Dass bei der mechanischen Messung keine solche Aktivierung zu sehen war, könnte wiederum mit der weitaus geringeren Schmerzintensität des applizierten Reizes zusammenhängen.

Die schon genannte Studie von Zambreanu et al. zeigte neben der beschriebenen PAG-Aktivierung auch eine Aktivierung im kontralateralen NCF bei bestehender mechanischer Hyperalgesie (Zambreanu et al., 2005). Die jetzige Studie zeigte auch in dieser Region keine Aktivität nach Sensibilisierung durch das Hitze/Capsaicin-Modell. Dies könnte wiederum

Studie	Schmerzmodell	fMRT-Verfahren	Applizierter Stimulus	aktivierte / deaktivierte anatomische Regionen									
				PAG		NR		NCF		DLPT		RVM	
				i	k	i	k	i	k	i	k	i	k
Zambreanu et al., 2005	Hitze/Capsaicin	BOLD	sek. Hyperalgesie (mechanisch)	+					+				
Becerra et al., 2006	chron. neuropath. Schmerz ¹	BOLD	Pinsel	+						-		-	
			Hitze (MEDOC)			+							
			Kälte (MEDOC)	+/-						+ ²			
Seifert u. Maihöfner, 2007	Menthol	BOLD	Kälte (MEDOC)							+ ³			
Mainero et al., 2007	Hitze/Capsaicin	BOLD (cardiac-gated)	prim. mech. Allodynie		+					+		+	
			sek. mech. Allodynie	+						+			
Lee et al., 2008	Capsaicin	BOLD	sek. Hyperalgesie (mechanisch)			+		+		+			
aktuelle Studie	Hitze/Capsaicin	BOLD/SEEP	Wärme								+		
			Hitzeschmerz		+			+		+			+
			Hitzeallodynie			+	+				+	+ ⁴	
			mech. Schmerz							+			
			sek. Hyperalgesie (mechanisch)								-	- ⁴	

Tbl. 3: fMRT-Studien zur Untersuchung der zentralen Sensibilisierung mit festgestellter Hirnstamm-Aktivität im Vergleich.

¹: dargestellte Ergebnisse sind signifikante Unterschiede zur Aktivität der Gesichtshälfte ohne evozierte Schmerzen; ²: Aktivierungen im Ncl. parabrachialis umgeben von Deaktivierungen im dorsolateralen Pons;

³: beim Vergleich zur Kälteschmerz-Messung; ⁴: ipsilateral und median.

+: Aktivierungen; -: Deaktivierungen; i = ipsilateral; k = kontralateral; PAG = Periaquäduktale Grau; NR = Ncl. ruber; NCF = Ncl. cuneiformis; DLPT = dorsolaterales pontines Tegmentum; RVM = rostrale ventromediale Medulla.

durch die Überlagerung von Aktivierungen und Deaktivierungen erklärt werden, da unterschiedliche Prozesse der Schmerzverarbeitung simultan in dem kleinen Areal des NCF stattfinden. Neben seiner antinozizeptiven Funktion ist er so sowohl durch exzitatorische deszendierende Efferenzen zur RVM als auch durch die gleichzeitige Suppression seiner deszendierenden Schmerzhemmung an der pronozizeptiven Bahnung von Schmerzreizen beteiligt (Haghighparast et al., 2007, 2008).

Bei der nicht-schmerzhaften Temperaturmessung zeigten sich Aktivierungen im dorsal vom NCF liegenden Colliculus inferior. In diesem erfolgt die Verschaltung und Verarbeitung von auditiven Afferenzen aus der Peripherie sowie aus dem auditorischen Kortex (Trepel, 2008). Eine Beteiligung an der Schmerzverarbeitung wird diesem Kerngebiet von der gängigen

Fachliteratur nicht zugesprochen. Die nicht-schmerzhafteste Messung war im Studiendesign stets die erste durchgeführte Messung und die Probanden wurden vorab angewiesen, nach erfolgter Ansage durch den MRT-Lautsprecher die Schmerzstärke anzugeben. So könnte die Sorge, durch die niedrige Stimulusintensität das Ende des Reizes zu verpassen, zu einer Aktivierung des auditorischen Systems geführt haben, um die Ansage zum Anzeigen der Schmerzintensität zu hören.

4.1.2.1.3. Nucleus ruber

Der Ncl. ruber (NR) gilt seit einiger Zeit als weitere mesencephale Region, die mit der supraspinalen Schmerzmodulation in Verbindung gebracht wird. Diese Annahme wird durch einige BOLD-Studien gestützt (**Tbl. 3**), bei denen eine bilaterale Aktivierung des NR sowohl bei Capsaicin-induzierter sekundärer mechanischer Hyperalgesie (Lee et al., 2008) als auch bei Stimulation durch Hitzereize bei chronischen Schmerzpatienten (Becerra et al., 2006) gezeigt wurde. Solche bilateralen Aktivierungen waren nun auch in der jetzigen Studie bei der Temperaturmessung nach Capsaicin-Applikation sichtbar. Tierexperimentelle Studien zeigen dabei, dass Aktivierungen oder molekulare Veränderungen innerhalb dieses Kerns sowohl pro- als auch antinozizeptive Effekte haben können (Jaggi u. Singh, 2011, **siehe auch 1.2.5.2.3.**). Dass bei der mechanischen Messung nach Capsaicin-Applikation hingegen keine Änderungen der Aktivität im NR sichtbar waren, könnte wiederum an der deutlich geringeren Schmerzintensität des dort gegebenen Stimulus liegen.

4.1.2.2. Pons

Im Pons ist tierexperimentell belegt, dass das durch den Locus coeruleus und die Ncll. parabrachialis medialis und lateralis gebildete kontralaterale dorsolaterale pontine Tegmentum (DLPT) eine wichtige Rolle bei der Verschaltung von afferenten Schmerz- und Temperaturreizen spielt. So erhält es von allen supraspinalen Regionen den größten Anteil der spinalen nozizeptiven Afferenzen (Hunt u. Mantyh, 2001). Als Korrelat dieser spinoparabrachialen Verschaltung könnte die bei der mechanischen Messung nach Capsaicin berechnete positive Korrelation zwischen Schmerzstärke und gemessenen Aktivierungen im kontralateralen dorsalen Pons gesehen werden. Direkt bei der Analyse der Bilddaten sichtbare Aktivierungen im Bereich des kontralateralen DLPT waren jedoch bei beiden mechanischen Messungen nicht zu finden, was vermutlich wiederum durch die geringe Schmerzstärke der applizierten Stimuli erklärt werden kann.

Da das kontralaterale DLPT sowohl bei Schmerz- als auch bei Wärmereizen aktiviert wird (Bratincsák u. Palkovits, 2004), zeigten sich bei beiden thermischen Messungen mit der niedrigen applizierten Temperatur (nicht-schmerzhafte Messung vor Capsaicin und thermische Messung nach Capsaicin) Aktivierungen in der Region des kontralateralen DLPT. Dass bei der schmerzhaften thermischen Messung vor der Applikation von Capsaicin mit der deutlich höheren Stimulus-Temperatur hingegen keine kontralateralen DLPT-Aktivierungen zu sehen waren, legt die Vermutung nahe, dass das Antwortverhalten dieser aktivierten pontinen Neuronen von der Höhe der applizierten Temperatur abhängig ist. Eine solche bei Wärmereizen aktive Neuronengruppe, die ihr Antwortverhalten bei Temperaturerhöhung abrupt herunterregelt, konnte zwar noch nicht im DLPT, jedoch schon in weiter medial gelegenen Gebieten des Pons ausfindig gemacht werden (Farham u. Douglas, 1985).

Das DLPT übt über seine noradrenergen Afferenzen eine antinozizeptive Wirkung im Hinterhorn aus (Fields et al., 2006, **siehe auch 1.2.5.2.2**). So erreicht es bei starken Schmerzreizen eine deszendierende nozizeptive Hemmung im Sinne einer negativen Rückkopplung (Pertovaara, 2006, Pertovaara u. Almeida, 2006). Diese wird überwiegend durch das ipsilaterale DLPT vermittelt (Clark u. Proudfit, 1991a, 1991b) und eine elektrische DLPT-Stimulation zeigt auch nur ipsilateral antinozizeptive Effekte (Viisanen u. Pertovaara, 2007). Dementsprechend waren bei beiden schmerzhaften Messungen vor Capsaicin-Applikation (thermische und mechanische Messung) zwar keine Aktivierungen im kontralateralen Pons, wohl aber in der Region des ipsilateralen DLPT sichtbar. Zudem wurden bei der nicht-schmerzhaften Temperaturmessung bei denjenigen Probanden, die bei den letzten gegebenen Stimuli leichte Schmerzen verspürten, Aktivierungen in dieser Region beobachtet, deren Stärke mit der angegebenen Schmerzintensität korrelierte. Unterstützt werden die vorherigen Beobachtungen durch die Ergebnisse der mechanischen Messung vor Capsaicin-Applikation. Hier wurde eine deutliche Korrelation zwischen den ipsilateralen Aktivierungen im Hinterhorn und dem ipsilateralen dorsalen Pons festgestellt. Dieser Befund könnte entweder durch eine vermehrte Aktivierung der endogenen Hemmung bei vermehrter Aktivierung von spinalen Projektionsneuronen oder durch die noradrenerge Aktivierung von spinalen inhibitorischen Interneuronen (ININs) durch das DLPT (indirekte Hemmung der Projektionsneuronen, Millar u. Williams, 1989) erklärt werden. Eine derartige noradrenerge Aktivierung von ININs wurde tierexperimentell bereits gezeigt (Gassner et al., 2009). Aktivierungen des DLPT, wie sie in der jetzigen Studie auftraten, wurden auch schon in vorangegangenen fMRT-Studien bei der Applikation von Schmerzstimuli beobachtet (Dunckley et al., 2005, Fairhust et al., 2007, Cahill u. Stroman, 2011).

Es wird angenommen, dass ein Ausbleiben der noradrenergen Hemmung durch das DLPT neurogene Schmerzzustände bedingen kann (Westlund, 2006, Xu et al., 1999). Dementsprechend konnte in dieser Studie bei Capsaicin-induzierter sekundärer mechanischer Hyperalgesie eine bilateral verminderte Aktivität im DLPT über die Analyse der Bilddaten gezeigt werden. So waren nach Capsaicin-Applikation Deaktivierungen im kontralateralen DLPT sichtbar und die vor der Sensibilisierung vorhandenen ipsilateralen Aktivierungen waren erloschen. Dass dies ein Korrelat von supraspinalen Sensibilisierungsvorgängen sein könnte, zeigen auch die nach Capsaicin-Applikation vorhandenen Korrelationen zwischen den Deaktivierungen im bilateralen dorsalen Pons und den Aktivierungen im ipsilateralen Rückenmarkshinterhorn. Diese könnten so einer vermehrten Aktivierung von spinalen Projektionsneuronen durch den Wegfall der deszendierenden Schmerzhemmung entsprechen. Auch bei den thermischen Versuchen war eine Veränderung der Aktivität im DLPT nach der Sensibilisierung durch das Hitze/Capsaicin-Modell zu beobachten. Die bei der schmerzhaften Temperaturmessung vor Capsaicin-Applikation sichtbaren Aktivierungen waren so nach erfolgter Sensibilisierung erloschen, obwohl beide Messungen von den Probanden mit der gleichen Schmerzintensität bewertet wurden. Diese Differenz wäre dementsprechend ein Indiz für eine unterschiedliche zentrale Verarbeitung von Hitzeschmerzreizen und Hitzeallodynie oder für sekundäre zentrale Veränderungen bei diesem experimentellen Schmerzzustand.

Andere fMRT-Studien zur Untersuchung der zentralen Schmerzverarbeitung kamen im Bereich des DLPT zu verschiedenen Ergebnissen. So beobachteten Becerra et al. in der schon beschriebenen Studie eine generell verminderte Aktivität gegenüber der Kontrollseite bei mechanischer Allodynie wie sie auch in dieser Studie bei mechanischen Hyperalgesie gezeigt wurde (Becerra et al., 2006). Konträr dazu zeigten zwei BOLD-Studien zur Untersuchung der Capsaicin-induzierten mechanischen Allodynie (Mainero et al., 2007) und Hyperalgesie (Lee et al., 2008, **Tbl. 3**) Aktivierungen im Bereich des DLPT.

4.1.2.3. Rostrale Medulla oblongata

In der Medulla oblongata erhält die RVM als eine weitere Region des Hirnstamms neben zahlreichen Efferenzen aus rostral gelegenen Regionen auch direkte spinale Afferenzen. So erreichen die gekreuzten spinalen nozizeptiven Afferenzen über den Tractus spinoreticularis die kontralateralen Ncll. gigantocellularis und paragigantocellularis der RVM (Tracey, 2005). Bei der schmerzhaften Temperaturmessung vor Capsaicin-Applikation waren dementsprechend Aktivierungen in den kontralateralen Bereichen der RVM zu sehen. Dass

diese Beobachtung einzig bei der schmerzhaften Temperaturmessung gemacht wurde, ist wie schon bei den Aktivierungen im PAG und NCF am ehesten auf die hohe Intensität des gegebenen Stimulus bei dieser Messung zurückzuführen. Eine derartige RVM-Aktivierung bei der Applikation von Schmerzreizen wurde auch schon bei einigen früheren fMRT-Studien gezeigt (Dunckley, 2005, Cahill u. Stroman, 2011).

In tierexperimentellen Studien gilt die RVM als gesicherte supraspinale Region der Schmerzmodulation. Die in ihr liegenden ON-Zellen vermitteln dabei eine deszendierende Bahnung von spinalen Schmerzreizen, die OFF-Zellen hingegen eine deszendierende Hemmung (Porreca et al., 2002, Gebhart, 2004, **siehe auch 1.2.5.2.1**). Bei neuropathischen Schmerzzuständen wird bei einem Schmerzstimulus die Aktivität der ON-Zellen verstärkt und gleichzeitig die Aktivität der OFF-Zellen vermindert (Kincaid et al. 2006, Xu et al., 2007, Martensen et al, 2009). In dieser Studie waren dementsprechend bei der schmerzhaften Temperaturmessung nach Capsaicin-Applikation deutliche Aktivierungen im Bereich der medianen und ipsilateralen RVM zu sehen, was das bildmorphologische Korrelat einer stärkeren ON-Zell-Aktivierung bei Hitzeallodynie sein könnte. Diese Vermutung wird dadurch gestützt, dass die Aktivierungen der medianen RVM positiv zu den gefundenen Aktivierungen im ipsilateralen Rückenmarkshinterhorn korrelierten, was wiederum ein Hinweis einer durch ON-Zellen vermittelten deszendierenden Bahnung von Schmerzreizen sein könnte. Dabei muss allerdings bedacht werden, dass der Capsaicin-induzierten Hitzeallodynie primär eine Sensibilisierung von peripheren Nozizeptoren zu Grunde liegt. Ein Erklärungsansatz für die in dieser Studie beobachteten zentralen Vorgänge könnten hierbei jedoch sekundär auftretende zentrale Veränderungen bei Hitzeallodynie sein, wie sie in früheren Studien mehrfach beschrieben wurden (Hylden et al., 1989, Baumann et al., 1991, Lorenz et al., 2002).

Bei der mechanischen Messung nach Sensibilisierung waren hingegen Deaktivierungen im Bereich der ipsilateralen und medianen RVM sichtbar. Auch bei der Kontrastberechnung auf Voxelbasis zeigte sich hier zwischen den beiden Messungen eine höhere Deaktivierung nach erfolgter Sensibilisierung durch das Hitze/Capsaicin-Modell. Diese Deaktivierungen der RVM könnten dabei der bei zentraler Sensibilisierung beobachteten verminderten Aktivität von OFF-Zellen entsprechen. Dafür spricht auch die gefundene Korrelation zwischen den Deaktivierungen in der ipsilateralen RVM und den Aktivierungen im ipsilateralen Hinterhorn bei sekundärer mechanischer Hyperalgesie, da eine Deaktivierung dieser Neuronengruppe folglich zu einer erhöhten Aktivierung von Projektionsneuronen führen würde. Die Korrelation zwischen den Deaktivierungen in der medianen RVM und im ipsilateralen

Hinterhorn bei der mechanischen Messung nach Capsaicin könnte zudem ein mögliches Korrelat für eine zusätzliche OFF-Zell-Innervation von spinalen inhibitorischen Interneuronen sein. Denn eine verminderte Aktivität der OFF-Zellen müsste auch zu einer verminderten Aktivität dieser vorher aktivierten Interneurone führen.

In früheren fMRT-Studien zur Untersuchung von neuropathischen Schmerzzuständen konnte in der Regel keine Aktivität in der RVM nachgewiesen werden, was auch durch die schlechtere Auflösung der konventionellen BOLD-fMRT bedingt sein könnte. So konnten bis zu dieser Studie bei sekundärer mechanischer Hyperalgesie keine Aktivierungen oder Deaktivierungen im Bereich der Medulla nachgewiesen werden (Zambreanu et al., 2005, Lee et al., 2008). Bei Vorliegen einer mechanischen dynamischen Allodynie konnten Mainero et al. hingegen eine gesteigerte ipsilaterale Aktivierung und Becerra et al. eine bilaterale Deaktivierung durch Pinselstimulation bei Trigeminalneuralgie zeigen (Mainero et al., 2007, Becerra et al., 2006, **Tbl. 3**).

4.1.2.4. Kaudale Medulla oblongata

Der Subnucleus reticularis dorsalis (SRD) ist eine in der kaudalen Medulla oblongata gelegene Region, die für die Vermittlung der diffusen inhibitorischen Schmerzkontrolle (DNIC) von Bedeutung ist. Dafür erhält er direkte Afferenzen von nozizeptiven Projektionsneuronen des Rückenmarkshinterhorn (Villanueva et al., 1996, **siehe auch 1.2.5.2.1.**). Eine in diesem supraspinalen Kerngebiet befindliche Neuronenpopulation wird so exklusiv bei Schmerzreizen aktiviert und kodiert dazu auch präzise die Intensität des gegebenen Reizes (Villanueva, 2009). Diese intensitätsspezifische Aktivierung konnte in dieser Studie bei der Auswertung der Bilddaten festgestellt werden. So zeigten sich bei den mit einer hohen Schmerzstärke bewerteten schmerzhaften Temperaturmessungen Aktivierungen in genau dieser Region, die bei den mit einer geringeren Intensität bewerteten mechanischen Messungen hingegen nicht sichtbar waren. Dies zusätzlich unterstützend zeigte sich bei der Temperaturmessung nach Capsaicin-Applikation eine Korrelation zwischen der Höhe der Aktivierungen in SRD und ipsilateralem Hinterhorn. Auch eine weitere SEEP-Studie (Cahill u. Stroman, 2011) stellte bei thermischen Schmerz-Stimuli eine gesteigerte Aktivität in der dorsalen kaudalen Medulla fest. Über eine solche Aktivierung bei Schmerzreizen vermittelt der SRD eine diffuse Schmerzhemmung im gesamten Körper. Ein Ausbleiben dieser Schmerzhemmung gilt so auch als eine Ursache für die Entstehung von neuropathischen Schmerzzuständen (Ossipov et al., 2010). Diese Annahme wird in dieser Studie bestätigt. So waren bei der mechanischen Messung nach erfolgter Sensibilisierung

kontralaterale Deaktivierungen im Bereich des SRD sichtbar. Diese korrelierten dabei zu den Aktivierungen des ipsilateralen Rückenmarkshinterhorns, was einer Bahnung von Schmerzreizen mit einer höheren Aktivität der Projektionsneuronen durch den Wegfall der vorher vorhandenen endogenen Hemmung entsprechen könnte.

Obwohl tierexperimentell dem SRD eine zentrale Bedeutung bei der Entstehung von neuropathischen Schmerzen zugesprochen wird (Almeida et al., 1996, 1999, Dugast et al., 2003), konnte bisher noch keine fMRT-Studie Aktivitätsänderungen in dieser Region bei experimentellen Schmerzmodellen nachweisen.

In der ventralen kaudalen Medulla oblongata zeigten sich in dieser Studie bei der mechanischen Messung nach Capsaicin-Applikation Aktivitätsänderungen in Gebieten, die nicht mit der Schmerzverarbeitung in Verbindung gebracht werden. So wurde eine Aktivierung des medullären Ncl. arcuatus und eine Deaktivierung des kontralateralen Ncl. olivaris inferior sichtbar. Auch Cahill u. Stroman konnten eine Veränderung in Letzterem nachweisen, jedoch wurde dort eine Aktivierung beobachtet. Sie interpretierten diese Aktivierung mit dem Versuch der Probanden, nicht motorisch auf den gesetzten Stimulus zu reagieren (Cahill u. Stroman, 2011).

4.2. Limitationen

4.2.1. Unbeabsichtigte und inkonstante Sensibilisierungen

Als problematisch bei der Durchführung der Studie stellte sich heraus, dass einige Probanden schon bei der Applikation von Wärme- und Hitzereizen vor der eigentlichen Gabe von Capsaicin sensibilisierten. So zeigte sich bei den Temperaturmessungen vor der Applikation von Capsaicin insgesamt eine steigende Tendenz der angegebenen Schmerzstärken bei gleich bleibendem Stimulus. Dies war bei einer Anzahl von Probanden auch schon bei der Messung mit der weit unter der Hitzeschmerzschwelle gewählten nicht-schmerzhaften Temperatur der Fall, so dass einige potentielle Probanden von der Studie ausgeschlossen werden mussten. Bei ihnen hatte sich die Hitzeschmerzschwelle in dem auf die Thermode begrenzten Areal durch die Applikation von Wärmereizen deutlich gemindert, während in umliegenden Arealen die ursprüngliche HPT erhalten blieb. Auch bei der hohen schmerzhaften Temperatur sensibilisierten einige Probanden während der Messung und gaben hohe NAS-Angaben von bis zu NAS = 10 an, weshalb die Messung bei n = 3 Probanden abgebrochen wurde. Ein weiteres Problem war die sich zügig erholende HPT nach erfolgter Sensibilisierung. Während so das Areal der mechanischen Hyperalgesie auch am Ende der Testung konstant war, stieg

die HPT während des zweiten fMRT-Blocks von $36,8^{\circ}\text{C} \pm 1,3$ auf $40,5^{\circ}\text{C} \pm 2,2$ an, wobei sie aber immer noch deutlich niedriger als vor der Sensibilisierung war.

4.2.2. Geringe räumliche Auflösung in Myelon und Hirnstamm

Obwohl mit der spinalen Spin-Echo fMRT eine zuverlässige nicht invasive Methode existiert, mit der funktionelle Vorgänge im Myelon sichtbar gemacht werden können (Stroman et al. 2005, 2008a, 2014, Stroman, 2009, Cahill u. Stroman, 2011), ist die räumliche Auflösung dieses Verfahrens trotzdem noch begrenzt. So können weiße und graue Substanz bei der Analyse der Bilddaten nicht voneinander unterschieden werden. Eine genaue Lokalisation der gefundenen funktionellen Vorgänge ist dementsprechend schwierig. Da in den nozizeptiven Arealen von Myelon und Hirnstamm zudem mit der Verschaltung und Modulation von Schmerzreizen verschiedene neuronale Vorgänge synchron ablaufen, erschwert sich durch die begrenzte räumliche Auflösung eine Interpretation der in einem Areal gewonnenen Informationen. Zudem kommt erschwerend hinzu, dass die supraspinalen Zentren häufig sowohl eine exzitatorische als auch inhibitorische Funktion besitzen. Nichtsdestotrotz ist die fMRT die einzige Möglichkeit, das nozizeptive Netzwerk in vivo darzustellen.

4.2.3. Voxel-basierte Kontrastdarstellung

In der in dieser Studie benutzten PLS-Kontrastdarstellung erfolgt der direkte Vergleich der Aktivität einzelner Voxel. Eine derartige Voxel-basierte Kontrastdarstellung ist dementsprechend sehr bewegungsempfindlich und kann schon durch leichte Bewegungen verfälscht werden. Obwohl durch den Versuchsaufbau versucht wurde, Bewegungsartefakte auf ein Minimum zu reduzieren, könnte dies ein möglicher Erklärungsansatz für die in der Temperaturmessung fehlenden Aktivierungen in der Kontrastdarstellung sein.

4.3. Schlussfolgerung

Ziel dieser Studie war die Untersuchung von spinalen und supraspinalen Aktivierungsmustern bei durch das Hitze/Capsaicin-Modell induzierter Hitzeallodynie und sekundärer mechanischer Hyperalgesie.

Für Letztere ist tierexperimentell belegt, dass sie durch modulatorische Prozesse im ZNS entsteht. Dieser Studie gelang es nun zum ersten Mal, Mehraktivierungen im ipsilateralen Rückenmarkshinterhorn bei sekundärer mechanischer Hyperalgesie beim Menschen in vivo zu zeigen. Des Weiteren war es möglich, Deaktivierungen in Regionen des Hirnstamms (DLPT, RVM, SRD) darzustellen, die tierexperimentell eine bedeutende Rolle in der

supraspinalen Schmerzmodulation besitzen. Da diese Deaktivierungen zudem zu der Höhe der Aktivierungen im superfiziellen Hinterhorn korrelierten, könnten sie einer deszendierenden Bahnung von Schmerzreizen über eine herabgesetzte endogene Schmerzhemmung mit folglich höherer Hinterhornaktivierung entsprechen.

Hitzeallodynie wird dagegen als Schmerzzustand verstanden, der durch periphere Sensibilisierung bedingt ist. Entsprechend einer solchen Sensibilisierung von Nozizeptoren zeigte diese Studie eine Aktivierung des ipsilateralen Rückenmarkshinterhorns bei Hitzeallodynie, welche vor Sensibilisierung bei nicht-schmerzhaften Temperaturreizen gleicher Höhe nicht sichtbar war, jedoch schon bei sicher schmerzhaften Hitzestimuli. Eine bestehende Hitzeallodynie kann sekundär auch zu Veränderungen auf zentraler Ebene führen. Dies unterstützend war nach Capsaicin-Applikation ein supraspinales Aktivierungsmuster zu sehen, das sich von den thermischen Messungen vor Sensibilisierung unterschied. Da sich diese Aktivierungen dabei in Regionen befanden, die an der supraspinalen Schmerzmodulation beteiligt sind, und zudem zu Aktivierungen im ipsilateralen Rückenmarkshinterhorn korrelierten, liefert diese Studie Hinweise für eine sekundäre zentrale Modulation bei bestehender Hitzeallodynie.

Ein weiteres Ziel war die Etablierung eines geeigneten Verfahrens zur Darstellung spinaler Prozesse mittels fMRT. Mit dem Verfahren der Spin-Echo fMRT mit SEEP als additivem Kontrastmechanismus wurden in den letzten Jahren erfolgreich funktionelle Vorgänge im Myelon sichtbar gemacht. In dieser Studie wurde dieses Verfahren nun mit Erfolg angewandt, um erstmals spinale Aktivierungsmuster bei Zuständen der mechanischen Hyperalgesie und Hitzeallodynie darzustellen. Da diese Studie zudem tierexperimentelle Beobachtungen und Ergebnisse anderer auf dem SEEP-Verfahren beruhender Studien bestätigt, scheint diese Art der spinalen fMRT geeignet zu sein, um funktionelle Vorgänge der Schmerzverarbeitung im Myelon und Hirnstamm zu untersuchen.

5. Zusammenfassung

Hyperalgesie und Allodynie sind Symptome neuropathischer Schmerzen, die in der heutigen Schmerzforschung durch eine Sensibilisierung peripherer und zentraler nozizeptiver Strukturen erklärt werden. Experimentell kann eine solche Sensibilisierung durch das Hitze/Capsaicin-Modell mittels einer kutanen Applikation von Hitze und dem Alkaloid Capsaicin erreicht werden. Ziel dieser Studie war die Untersuchung des bei primärer Hitzeallodynie und sekundärer mechanischer Hyperalgesie aktivierten neuronalen Netzwerks mittels einer funktionellen spinalen Magnetresonanztomographie (spinale fMRT).

Bei 17 gesunden Probanden (7 weiblich, 10 männlich, mittleres Alter $26,3 \pm 2,3$ Jahre) wurde so die neuronale Aktivierung in Myelon und Hirnstamm durch kutane nicht-schmerzhafte und schmerzhafte Hitzereize sowie schmerzhafte mechanische Reize mit Hilfe einer spinalen fMRT untersucht. Die Sensibilisierung erfolgte in dem Testareal (Dermatom C6) durch das Hitze/Capsaicin-Modell mittels topischer Capsaicin-Applikation (0,6 %, 30 min) mit anschließender Wiederholung der fMRT-Untersuchung mit denselben Parametern. Während der gesamten Untersuchung wurde das Schmerz- und Temperaturerleben über eine numerische Analogskala kontrolliert. Die in der fMRT erfassten Aktivierungen vor und nach Capsaicin-Applikation wurden verglichen.

Spinal zeigten sich bei beiden schmerzhaften thermischen Messungen vermehrte Aktivierungen im ipsi- und kontralateralen Vorder- und Hinterhorn. Supraspinal waren bei der schmerzhaften Temperaturmessung vor Sensibilisierung Aktivierungen im periaquäduktalen Grau, im ipsilateralen Nucleus cuneiformis und dorsolateralen pontinen Tegmentum (DLPT) sowie in der kontralateralen rostralen ventromedialen Medulla oblongata (RVM) zu sehen. Bei bestehender Hitzeallodynie konnte hingegen ein unterschiedliches Aktivierungsmuster mit Aktivierungen in der medianen und ipsilateralen RVM und im bilateralen Nucleus ruber beobachtet werden. Ferner waren bei beiden schmerzhaften Temperaturmessungen Aktivierungen im kontralateralen Subnucleus reticularis dorsalis (SRD) sichtbar. Die Aktivierungen der medianen RVM und des kontralateralen SRD korrelierten bei bestehender Hitzeallodynie zu Aktivierungen des ipsilateralen Rückenmarkshinterhorns.

Bei schmerzhafter mechanischer Stimulation vor erfolgter Sensibilisierung zeigten sich Aktivierungen im ipsilateralen DLPT mit einer positiven Korrelation zu Aktivierungen im ipsilateralen Rückenmarkshinterhorn, was einer Aktivierung der deszendierenden Schmerzhemmung entsprechen könnte. Bei mechanischer sekundärer Hyperalgesie waren hingegen Deaktivierungen im DLPT, in der RVM und im SRD zu sehen, die zu

Aktivierungen im ipsilateralen Rückenmarkshinterhorn korrelierten. Die Kontrastdarstellung der beiden mechanischen Messungen zeigte Mehraktivierungen im ipsilateralen Rückenmarkshinterhorn sowie Deaktivierungen in der RVM.

Die Ergebnisse zeigen so eine vermehrte spinale Aktivierung bei peripherer (Hitzeallodynie) und zentraler (sekundäre mechanische Hyperalgesie) Sensibilisierung. Die Deaktivierungen in den supraspinalen Regionen der Schmerzmodulation und ihre Korrelation zu spinalen Aktivierungen bei sekundärer mechanischer Hyperalgesie sprechen für eine Bahnung von Schmerzreizen durch eine herabgesetzte deszendierende Hemmung. Das veränderte Aktivierungsmuster in supraspinalen nozizeptiven Zentren bei der thermischen Messung nach Sensibilisierung liefert hingegen Hinweise für eine sekundäre zentrale Schmerzmodulation infolge einer experimentell erzeugten Hitzeallodynie. Diese Studie zeigt damit Mechanismen der zentralen Schmerzmodulation beim gesunden Menschen, womit sie neue wichtige Erkenntnisse über die Entstehung von neuropathischen Schmerzen liefert. Die erfolgreiche Darstellung spinaler und supraspinaler Aktivierungsmuster mittels spinaler fMRT ermöglicht dabei zukünftigen Studien die Untersuchung der menschlichen Schmerzverarbeitung in vivo.

6. Literaturverzeichnis

- Abbadie C, Brown JL, Mantyh PW, Basbaum AI. Spinal cord substance P receptor immunoreactivity increases in both inflammatory and nerve injury models of persistent pain. *Neuroscience*, 1996; 70: 201-209.
- Al-Chaer ED, Westlund KN, Willis WD. Nucleus Gracilis: An Integrator for Visceral and Somatic Information. *Journal of Neurophysiology*, 1997; 78: 521-527.
- Ali Z, Meyer RA, Campbell JN. Secondary hyperalgesia to mechanical but not heat stimuli following a capsaicin injection in hairy skin. *Pain* 1996; 68: 401–411.
- Almeida A, Tjølsen A, Lima D, Coimbra A, Hole K. The medullary dorsal reticular nucleus facilitates acute nociception in the rat. *Brain Research Bulletin*, 1996; 39: 7-15.
- Almeida A, Størkson R, Lima D, Hole K, Tjølsen A. The medullary dorsal reticular nucleus facilitates pain behaviour induced by formalin in the rat. *European Journal of Neuroscience*, 1999; 11: 110-122.
- Amir R, Devor M. Spike-evoked suppression and burst patterning in dorsal root ganglion neurons of the rat. *Journal of Physiology*, 1997; 501: 183-196.
- Andrew D, Greenspan JD. Mechanical and heat sensitization of cutaneous nociceptors after peripheral inflammation in the rat. *Journal of Neurophysiology*, 1999; 82: 2649-2656.
- Apkarian AV, Hodge CJ. Primate Spinothalamic Pathways: II. The Cells of Origin of the Dorsolateral and Ventral Spinothalamic Pathways. *Journal of Comparative Neurology*, 1989; 288: 474-492.
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, 2005; 9: 463-484.
- Attal N, Bouhassira D. Central Neuropathic Pain. In: Pappagallo M (Hrsg.). *The Neurological Basis of Pain*. The McGraw-Hill Companies, Inc., New York, 2005; 22: 301-320.
- Baumann TK, Simone DA, Shain CN, LaMotte RH. Neurogenic hyperalgesia: the search for the primary cutaneous afferent fibers that contribute to capsaicin-induced pain and hyperalgesia. *Journal of Neurophysiology*, 1991; 66: 212-227.
- Becerra L, Breiter HC, Wise R, Gonzalez RG, Borsook D. Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron*, 2001; 32: 927-946.
- Becerra L, Morris S, Bazes S, Gostic R, Sherman S, Gostic J, Pendse G, Moulton E, Scrivani S, Keith D, Chizh B, Borsook D. Trigeminal Neuropathic Pain Alters Responses in CNS Circuits to Mechanical (Brush) and Thermal (Cold and Heat) Stimuli. *The Journal of Neuroscience*, 2006; 26: 10646-10657.

- Behbehani MM, Zemlan FP. Response of nucleus raphe magnus neurons to electrical stimulation of nucleus cuneiformis: role of acetylcholine. *Brain Research*, 1986; 369: 110-118.
- Behbehani MM. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Progress in Neurobiology*, 1995; 46: 575-605.
- Berkley KJ, Hubscher H. Are there separate central nervous system pathways for touch and pain? *Nature Medicine*, 1995; 1: 766-773.
- Bernard JF, Bester H, Besson JM. Involvement of the spino-parabrachio-amygdaloid and – hypothalamic pathways in the autonomic and affective emotional aspects of pain. *Progress in Brain Research*, 1996; 107: 243-255.
- Bessou P, Perl ER. Responses of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *Journal of Neurophysiology*, 1969; 32: 1025-1043.
- Beyer C, Roberts LA, Komisaruk BR. Hyperalgesia induced by altered glycinergic activity at the spinal cord. *Life Sciences*, 1985; 37: 875-882.
- Bratincsák A, Palkovits M. Activation of brain areas in rat following warm and cold ambient exposure. *Neuroscience*, 2004; 127: 385-397.
- Brightwell JJ, Taylor BK. Noradrenergic neurons in the locus coeruleus contribute to neuropathic pain. *Neuroscience*, 2009; 21: 174 - 185.
- Bruce AN. Vasodilator axon reflexes. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, 1913; 6: 339-354.
- Bunker CB, Cerio R, Bull HA, Evans J, Dowd PM, Foreman JC. Histamine and clinical studies. The effect of capsaicin application on mast cells in normal human skin. *Agent and Actions* 1991; 33: 195-196.
- Cahill CM, Stroman PW. Mapping of neural activity produced by thermal pain in the healthy human spinal cord and brain stem: a functional magnetic resonance imaging study. *Magnetic Resonance Imaging*, 2011; 29:342-352.
- Cervero F, Iggo A. The substantia gelatinosa of the spinal cord: a critical review. *Brain*, 1980; 103: 717-772.
- Cervero F, Laird JMA. Review article of touch-evoked pain (allodynia): a new model. *Pain*, 1996; 68: 13-23.
- Christensen BN, Perl ER. Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli: marginal zone of the dorsal horn. *Journal of Neurophysiology*, 1970; 33: 293-307.

- Clark FM, Proudfit HK. The projection of noradrenergic neurons in the A7 catecholamine cell group to the spinal cord in the rat demonstrated by anterograde tracing combined with immunocytochemistry. *Brain Research*, 1991a; 547: 279-288.
- Clark FM, Proudfit HK. The projection of locus coeruleus neurons to the spinal cord in the rat determined by anterograde tracing combined with immunocytochemistry. *Brain Research*, 1991b; 538: 231-245.
- Coderre TJ, Xanthos DN, Francis L, Bennett GJ. Chronic post-ischemia pain (CPIP): a novel animal model of complex regional pain syndrome-Type I (CRPS-I; reflex sympathetic dystrophy) produced by prolonged hindpaw ischemia and reperfusion in the rat. *Pain*, 2004; 112: 94–105.
- Coggeshall RE, Carlton SM. Receptor localization in the mammalian dorsal horn and primary afferent neurons. *Brain Research Reviews*, 1997; 24: 28-66.
- Craig AD. Lamina I, but not Lamina V, Spinothalamic Neurons Exhibit Responses That Correspond With Burning Pain. *Journal of Neurophysiology*, 2004; 92: 2604-2609.
- Craig AD, Dostrovsky JO. Differential Projections of Thermoreceptive and Nociceptive Lamina I Trigeminothalamic and Spinothalamic Neurons in the Cat. *Journal of Neurophysiology*, 2001; 86: 856-870.
- Cumberbatch MJ, Chizh BA, Headley PM. Modulation of excitatory amino acid responses by tachykinins and selective tachykinin receptor agonists in the rat spinal cord. *British Journal of Pharmacology*, 1995; 115: 1005-1012.
- Dahl JB, Brennum J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS, Kehlet H. The effect of pre- versus postinjury infiltration with lidocaine on thermal and mechanical hyperalgesia after heat injury to the skin. *Pain*, 1993; 53: 43-51.
- Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabetic Medicine*, 2004; 21: 976–982.
- Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabetic Medicine*, 2004; 21: 976–982.
- De Biasi, Rustioni A. Glutamate and substance P coexist in primary afferent terminals in the superficial laminae of spinal cord. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 1988; 85: 7820-7824.
- Descartes R. *De homine*, 1662.

- Dorsi MJ, Belzberg AJ. Dorsal Root Ganglionectomy and Dorsal Rhizotomy. In: Schmidt RF, Willis WD (Hrsg.). *Encyclopedia of Pain*. Springer-Verlag, Heidelberg, 2007: 646-648.
- Dougherty PM, Willis WD. Enhancement of spinothalamic neuron responses to chemical and mechanical stimuli following combined micro-iontophoretic application of N-methyl-D-aspartic acid and substance P. *Pain*, 1991; 47: 85-93.
- Dubner R, Ruda MA. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends in Neurosciences*, 1992; 15: 96-103.
- Dugast C, Almeida A, Lima D. The medullary dorsal reticular nucleus enhances the responsiveness of spinal nociceptive neurons to peripheral stimulation in the rat. *European Journal of Neuroscience*, 2003; 18: 580-588.
- Dunckley P, Wise RG, Fairhurst M, Hobden P, Aziz Q, Chang L, Tracey I. A Comparison of Visceral and Somatic Pain Processing in the Human Brainstem Using Functional Magnetic Resonance Imaging. *The Journal of Neuroscience*, 2005; 25: 7341-7333.
- Dworkin R. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *The Clinical Journal of Pain*, 2002; 18: 343-349.
- Egle UT, Hoffmann SO, Lehmann KA, Nix WA. *Handbuch chronischer Schmerz*. Schattauer GmbH, Stuttgart, 2003.
- Fairhurst M, Wiech K, Dunckley P, Tracey I. Anticipatory brainstem activity predicts neural processing of pain in humans. *Pain*, 2007; 128: 101-10.
- Farham CJ, Douglas RJ. The response of neurons of the medial pontomedullary reticular formation of rats to peripheral thermal stimuli. *Brain Research*, 1985; 336: 107-115.
- Fields HL, Bry J, Hentall I, Zorman G. The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. *Journal of Neuroscience*, 1983; 3: 2545-2552.
- Fields HL, Malick A, Burstein R. Dorsal horn projections targets of ON and OFF cells in the rostral ventromedial medulla. *Journal of Neurophysiology*, 1995; 74: 1742-1759.
- Fields HL, Basbaum AI, Heinricher MM. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: McMahon SB, Koltzenburg M (Hrsg.). *Wall and Melzack's textbook of pain* (5th edition). Elsevier / Churchill Livingstone, London, 2006: 125-142.
- Figley CR, Leitch JK, Stroman PW. In contrast to BOLD: signal enhancement by extravascular water protons as an alternative mechanism of endogenous fMRI signal change. *Magnetic Resonance Imaging*, 2010; 28: 1234-1243.
- Fix JD. *Atlas of the Human Brain and Spinal Cord* (2nd edition). Jones and Bartlett Publishers, Sudbury, 2008: 2-145.

- Foreman JC, Jordan CC. Neurogenic Inflammation. Trends in Pharmacological Sciences. 1984; 5: 116-119.
- Freynhagen R. Neuropathischer Schmerz: Klinische und experimentelle Untersuchungen. Habilitationsschrift Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, 2007.
- Gassner M, Ruscheweyh R, Sandkühler J. Direct excitation of spinal GABAergic interneurons by noradrenaline. Pain, 2009; 145: 204-210.
- Gebhart GF. Descending modulation of pain. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2004; 27: 729-737.
- Ghazni NF, Cahill CM, Stroman PW. Tactile sensory and pain networks in the human spinal cord and brain stem mapped by means of functional MR imaging. American Journal of Neuroradiology, 2010; 31: 661-667.
- Gracely, RH. Studies of pain in human subjects. In: McMahon SB, Koltzenburg M (Hrsg.). Wall and Melzack's textbook of pain (5th edition). Elsevier / Churchill Livingstone, London, 2006: 267 - 289.
- Haghparast A, Gheitasi IP, Lashgari R. Involvement of glutamatergic receptors in the nucleus cuneiformis in modulating morphine-induced antinociception in rats. European Journal of Pain, 2007; 11: 855-862.
- Haghparast A, Ordikhani-Seyedlar M, Ziaei M. Electrolytic lesion of the nucleus raphe magnus reduced the antinociceptive effects of bilateral morphine microinjected into the nucleus cuneiformis in rats. Neuroscience Letters, 2008; 438: 351-355.
- Handwerker HO. Nociceptors: neurogenic inflammation. In: Cervero F, Jensen TS (Hrsg.). Handbook of Clinical Neurology, Vol. 81 (3rd series): Pain. Elsevier B.V. Amsterdam, 2006: 23 -34.
- Hardy JD, Wolff HG, Goodell H. Experimental evidence on the nature of cutaneous hyperalgesia. Journal of Clinical Investigation 1950; 29: 115-140.
- Herbert MK, Holzer P. Die neurogene Entzündung. Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie, 2002; 37: 314-325.
- Holzer P. Neurogenic vasodilatation and plasma leakage in the skin. General Pharmacology, 1998; 30: 5-11.
- Huge V, Lauchart M, Förderreuther S, Kaufhold W, Valet M, Azad SC, Beyer A, Walter Magerl W. Interaction of Hyperalgesia and Sensory Loss in Complex Regional Pain Syndrome Type I (CRPS I). PLoS ONE, 2008; 3: e2742.
- Hunt SP, Mantyh PW. The molecular dynamics of pain control. Nature Reviews Neuroscience, 2001; 2: 83-91.

- Hylden JLK, Nahin RL, Traub RJ, Dubner R. Expansion of receptive fields of spinal lamina I projection neurons in rats with unilateral adjuvant-induced inflammation: the contribution of dorsal horn mechanisms. *Pain*, 1989; 37: 229-243.
- Jaggi AS, Singh N. Role of different brain areas in peripheral nerve injury-induced neuropathic pain. *Brain Research*, 2011; 1381: 187-201.
- Jing YY, Wang JY, Li XL, Wang ZH, Pei L, Pan MM, Dong XP, Fan GX, Yuan YK. Nerve growth factor of red nucleus involvement in pain induced by spared nerve injury of the rat sciatic nerve. *Neurochemical Research*, 2009; 34: 1612-1618.
- Johanek L, Shim B, Meyer, RA. Primary hyperalgesia and nociceptor sensitization. In: Cervero F, Jensen TS (Hrsg.). *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 81 (3rd series): Pain. Elsevier B.V. Amsterdam, 2006: 35-47.
- Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 2001; 413: 203-210.
- Kellstein DE, Price DD, Hayes RL, Mayer DJ. Evidence that substance P selectively modulates C-fiber-evoked discharges of dorsal horn nociceptive neurons. *Brain Research*, 1990; 526: 291-298.
- Kincaid W, Neubert MJ, Xu M, Kim CJ, Heinricher MM. Role for Medullary Pain Facilitating Neurons in Secondary Thermal Hyperalgesia. *Journal of Neurophysiology*, 2006; 95: 33-41.
- Klede M, Clough G, Lischetzki G, Schmelz M. The Effect of the Nitric Oxide Synthase Inhibitor N-Nitro-L-Arginine-Methyl Ester on Neuropeptide-Induced Vasodilation and Protein Extravasation in Human Skin. *Journal of Vascular Research*, 2003; 40: 105-114.
- Koltzenburg M, Lundberg LE, Torebjörk HE. Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. *Pain*, 1992; 51: 207-219.
- Kovelowski CJ, Ossipov MH, Sun H, Lai J, Malan TP, Porreca F. Supraspinal cholecystokinin may drive tonic descending facilitation mechanisms to maintain neuropathic pain in the rat. *Pain*, 2000; 87: 265-273.
- LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai EP. Neurogenic Hyperalgesia: Psychophysical Studies of Underlying Mechanisms. *Journal of Neurophysiology* 1991; 66: 190-211.
- LaMotte RH, Lundberg LER, Torebjörk HE. Pain, hyperalgesia and activity in nociceptive C units in humans after intradermal injection of capsaicin. *Journal of Physiology*, 1992; 448: 749-764.
- Le Bars D. The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurons. *Brain Research Reviews*, 2002; 40: 29-44.

- Lee MC, Zambreau L, Menon DK, Tracey I. Identifying Brain Activity Specifically Related to the Maintenance and Perceptual Consequence of Central Sensitization in Humans. *Journal of Neuroscience*, 2008; 28: 11642-11649.
- Lewis T, Experiments relating to cutaneous hyperalgesia and its spread through somatic nerves. *Clinical Science* 1935; 2: 383-417.
- Leffler A, Mönter B, Koltzenburg M. The role of the capsaicin receptor TRPV1 and acid-sensing ion-channels (ASICs) in proton sensitivity of subpopulations of primary nociceptive neurons in rats and mice. *Neuroscience* 2006; 139: 699-709.
- Leitch KL. Functional magnetic resonance imaging of peripheral neuropathic pain in the spinal cord and brainstem. Thesis, 2010; Queen's University, Kingston, Ontario, Canada.
- Lembeck F, Holzer P. Substance P as Neurogenic Mediator of Antidromic Vasodilation and Neurogenic Plasma Extravasation. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1979; 310: 175-183.
- Lembeck F, Donnerer J, Colpaert FC. Increase of substance P in primary afferent nerves during chronic pain. *Neuropeptides*, 1981; 1: 175-180.
- Li X, Wang J, Wang Z, Dong C, Dong X, Jing Y, Yuan Y, Fan G. Tumor necrosis factor- α of Red nucleus involved in the development of neuropathic allodynia. *Brain Research Bulletin*, 2008; 25: 233-236.
- Light AR, Perl ER. Spinal termination of functionally identified primary afferent neurons with slowly conducting myelinated fibers. *Journal of Comparative Neurology*, 1979; 186: 133-150.
- Lin Q, Wu J, Willis WD. Dorsal Root Reflexes and Cutaneous Neurogenic Inflammation After Intradermal Injection of Capsaicin in Rats. *Journal of Neurophysiology*, 1999; 82: 2602-11.
- Lorenz L, Cross DJ, Minoshima S, Morrow TJ, Paulson PE, Kenneth L, Casey KL. A Unique Representation of Heat Allodynia in the Human Brain. *Neuron*, 2002; 35: 383-393.
- Lovick TA. Pro-nociceptive action of cholecystokinin in the periaqueductal grey: a role in neuropathic and anxiety-induced hyperalgesic states. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2008; 32: 852-862.
- Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Gierthmühlen J, Flor H, Geber C, Hüge V, Krumova EK, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Richter H, Rolke R, Scherens A, Schwarz A, Sommer C, Tronnier V, Uceyler N, Valet M, Wasner G, Treede RD. Quantitative sensory testing in the German Research

- Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain*, 2010; 150: 439-450.
- Mainero C, Zhang WT, Ashok K, Rosen BR, Sorensen AG. Mapping the spinal and supraspinal pathways of dynamic mechanical allodynia in the human trigeminal system using cardiac-gated fMRI. *NeuroImage*, 2007; 35: 1201-1210.
- Mantyh PW, Rogers SD, Honore P, Allen BJ, Ghilardi JR, Li J, Daughters RS, Lappi DA, Wiley RG, Simone DA. Inhibition of Hyperalgesia by Ablation of Lamina I Spinal Neurons Expressing the Substance P Receptor. *Science*, 1997; 278: 275-279.
- Martenson ME, Cetas JS, Heinricher MM. A possible neural basis for stress-induced hyperalgesia. *Pain*, 2009; 142: 236-244.
- McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *European Journal of Pain*, 2006; 10: 127-135.
- McGonigle DJ, Howseman AM, Athwal BS, Friston KJ, Frackowiak RS, Holmes AP. Variability in fMRI: an examination of intersession differences. *NeuroImage*, 2000; 11: 708-734.
- McIntosh AR, Lobaugh NJ. Partial least squares analysis of neuroimaging data: applications and advances. *Neuroimage*, 2004; 23: 250-263.
- McMahon SB, Wall PD. Descending excitation and inhibition of spinal cord lamina I projection neurons. *Journal of Neurophysiology*, 1988; 59: 1204-1219.
- Meisner JG, Marsh AD, Marsh DR. Loss of GABAergic interneurons in laminae I-III of the spinal cord dorsal horn contributes to reduced GABAergic tone and neuropathic pain after spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*, 2010; 27: 729-737.
- Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory. *Science*, 1965; 150: 971-979.
- Mendell LM. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Experimental Neurology*, 1966; 16: 316-332.
- Merighi A, Polak JM, Theodosis DT. Ultrastructural visualization of glutamate and aspartate immunoreactivities in the rat dorsal horn, with special reference to the co-localization of glutamate, substance P and calcitonin-gene related peptide. *Neuroscience*, 1991; 40: 67-80.
- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, 2nd edition. IASP Press, Seattle, 1994: 209-214.
- Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Progress in Neurobiology*, 1999; 57: 1-164.

- Millan MJ. Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*, 2002; 66: 355-474.
- Millar J, Williams GV. Effects of iontophoresis of noradrenaline and stimulation of the periaqueductal gray on single-unit activity in the rat superficial dorsal horn. *Journal of Comparative Neurology*, 1989; 287: 119-133.
- Mouton LJ, Holstege G. Three times as many lamina I neurons project to the periaqueductal gray than to the thalamus: a retrograde tracing study in the cat. *Neuroscience Letters*, 1998; 255: 107-110.
- Morgan MM. Direct comparison of heat-evoked activity of nociceptive neurons in the dorsal horn with the hindpaw withdrawal reflex in the rat. *Journal of Neurophysiology*, 1998; 79: 174-180.
- Naidich TP, Duvernoy HM, Delman BN, Sorensen AG, Kollias SS, Haacke EM. *Duvernoy's Atlas of the Human Brain Stem and Cerebellum*. Springer-Verlag, Wien, 2009.
- Nichols ML, Allen BJ, Rogers SD, Ghilardi JR, Honore P, Luger NM, Finke MP, Li J, Lappi DA, Simone DA, Mantyh PW. Transmission of Chronic Nociception by Spinal Neurons Expressing the Substance P Receptor. *Science*, 1999; 286: 1558-1561.
- North RA, Yoshimura M. The actions of noreadrenaline on neurons of the rat substantia gelatinosa in vitro. *Journal of Physiology*, 1984; 349: 43-55.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 1971; 9: 97-113.
- Ossipov MH, Hong Sun T, Malan PJr, Lai J, Porreca F. Mediation of spinal nerve injury induced tactile allodynia by descending facilitatory pathways in the dorsolateral funiculus in rats. *Neuroscience Letters*, 2000; 290: 129-132.
- Ossipov MH, Porreca F. Descending excitatory systems. In: Cervero F, Jensen TS (Hrsg.). *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 81 (3rd series): Pain. Elsevier B.V. Amsterdam, 2006: 193-210.
- Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *Journal of Clinical Investigation*, 2010; 120: 3779 – 3787.
- Pappagallo M. *The neurological basis of pain*. The McGraw-Hill Companies, Inc., New York, 2005.
- Pertovaara A, Wei H, Hämäläinen M. Lidocaine in the rostroventromedial medulla and the periaqueductal gray attenuates allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience Letter*, 1996; 218: 127-130.
- Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Progress in Neurobiology*, 2006; 80: 53-83.

- Pertovaara A, Almeida A. Descending inhibitory systems. In: Cervero F, Jensen TS (Hrsg.). *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 81 (3rd series): Pain. Elsevier B.V. Amsterdam, 2006: 179-192.
- Petersen K, Rowbotham MC. A new human experimental pain model: the heat/capsaicin sensitization model. *NeuroReport* 1999; 10: 1511-1516.
- Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends in Neurosciences*, 2002; 25: 319-325.
- Raja SN, Capbell JN, Meyer RA. Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin. *Brain*, 1984; 107: 1179-1188.
- Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*, 1969; 164: 444-445.
- Ritz LA, Greenspan JD. Morphological features of lamina V neurons receiving nociceptive input in cat sacrocaudal spinal cord. *Journal of Comparative Neurology*, 1985; 238: 440-452.
- Roberts LA, Beyer C, Komisaruk BR. Nociceptive responses to altered GABAergic activity at the spinal cord. *Life Sciences*, 1986; 39:1667-74.
- Rosenow DE, Tronnier VM, Göbel H. *Neurogener Schmerz*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2005: 9-11.
- Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötefür IC, Braune S, Flor H, Hüge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative Sensory Testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized Protocol and Reference Values. *Pain*, 2006; 125: 231-243.
- Sandkühler J, Gebhart GF. Relative contributions of the nucleus raphe magnus and adjacent medullary reticular formation to the inhibition by stimulation in the periaqueductal gray of a spinal nociceptive reflex in the pentobarbital-anesthetized rat. *Brain Research*, 1984; 305: 77-87.
- Scadding JW, Koltzenburg M. Painful peripheral neuropathies. In: McMahon SB, Koltzenburg M (Hrsg.). *Wall and Melzack's textbook of pain* (5th edition). Elsevier / Churchill Livingstone, London, 2006: 973 - 999.
- Schild HH. *MRI made easy*. Schering AG, Berlin, 1990.
- Schmelz M, Petersen LJ. Neurogenic Inflammation in Human and Rodent Skin. *Physiology*, 2001; 16: 33-37.

- Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus: Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006.
- Seifert F, Maihöfner C. Representation of cold allodynia in the human brain – A functional MRI study. *NeuroImage*, 2007; 35: 1168-1180.
- Seltzer Z. The relevance of animal neuropathy models for chronic pain in humans. *Seminars in Neuroscience*, 1995; 7: 211-219.
- Simone DA, Baumann TK, Collins JG, LaMotte RH. Sensitization of cat dorsal horn neurons to innocuous mechanical stimulation after intradermal injection of capsaicin. *Brain Research*, 1989; 1: 185-189.
- Simone DA, Sorkin LS, Oh U, Chung JM, Owens C, LaMotte RH, Willis WD. Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. *Journal of Neurophysiology*, 1991; 66: 228-246.
- Sherrington, CS. *The Integrative Action of the Nervous System*. Yale University Press, New Haven, 1906.
- Skilling SR, Sun X, Kurtz HJ, Larson AA. Selective potentiation of NMDA-induced activity and release of excitatory amino acids by dynorphin: possible roles in paralysis and neurotoxicity. *Brain Research*, 1992; 20: 272-278.
- Skirboll L, Hökfelt T, Dockray G, Rehfeld J, Brownstein M, Cuello AC. Evidence for periaqueductal cholecystinin-substance P neurons projecting to the spinal cord. *The Journal of Neuroscience*, 1983; 3: 1151-1157.
- Stanfa LC, Dickenson AH. Enhanced alpha-2 adrenergic controls and spinal morphine potency in inflammation. *Neuroreport*, 1994; 5: 469-472.
- Stöcker T, Shah NJ. Grundlagen der MR-Bildgebung. In: Schneider F, Fink GR (Hrsg.). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2007; 2: 62-78.
- Stroman PW. Spinal fMRI investigation of human spinal cord function over a range of innocuous thermal sensory stimuli and study-related emotional influences. *Magnetic Resonance Imaging*, 2009; 27:1333-1346.
- Stroman PW, Krause V, Malisza KL, Frankenstein UN, Tomanek B. Extravascular proton-density changes as a non-BOLD component of contrast in fMRI of the human spinal cord. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2002; 48: 122-127.
- Stroman PW, Kornelsen J, Lawrence J, Malisza KL. Functional magnetic resonance imaging based on SEEP contrast: response function and anatomical specificity. *Magnetic Resonance Imaging*, 2005; 23: 843-850.

- Stroman PW, Lee AS, Pitchers KK, Andrew RD. Magnetic resonance imaging of neuronal and glial swelling as an indicator of function in cerebral tissue slices. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2008a; 59:700-706.
- Stroman PW, Figley CR, Cahill CM. Spatial normalization, bulk motion correction and coregistration for functional magnetic resonance imaging of the human cervical spinal cord and brainstem. *Magnetic Resonance Imaging*, 2008b; 26: 809–814.
- Stroman PW, Wheeler-Kingshott C, Bacon M, Schwab JM, Bosma R, Brooks J, Cadotte D, Carlstedt T, Ciccarelli O, Cohen-Adad J, Curt A, Evangelou N, Fehlings MG, Filippi M, Kelley BJ, Kollias S, Mackay A, Porro CA, Smith S, Strittmatter SM, Summers P, Tracey I. The current state-of-the-art of spinal cord imaging: Methods. *NeuroImage*, 2014; 84: 1070-1081.
- Suzuki R, Rygh LJ, Dickensen AH. Bad news from the brain: descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2004; 25: 613-617.
- Taveres I, Lima D. Descending projections from the caudal medulla oblongata to the superficial or deep dorsal horn of the rat spinal cord. *Experimental Brain Research*, 1994; 99: 455-463.
- Tausk F, Udem B. Exogenous But Not Endogenous Substance P Releases Histamine From Isolated Human Skin Fragments. *Neuropeptides*, 1995; 29: 351-355.
- Todd AJ. Anatomy of primary afferents and projection neurons in the rat spinal dorsal horn with particular emphasis on substance P and the neurokinin 1 receptor. *Experimental Physiology*, 2002; 87: 245-249.
- Todd AJ. Nociceptive Circuitry in the Spinal Cord. In: Schmidt RF, Willis WD (Hrsg.). *Encyclopedia of Pain*. Springer-Verlag, Heidelberg, 2007: 646-648.
- Torebjörk HE, Lundberg LER, LaMotte RH. Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *Journal of Physiology*, 1992; 448: 765-780.
- Tracey I. Nociceptive processing in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 2005; 15: 478-487.
- Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, 2007; 55: 377-391.
- Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Progress in Neurobiology*, 1992; 38: 397-421.

- Trepel M. Neuroanatomie: Struktur und Funktion. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, 2008.
- Urban MO, Gebhart GF. Supraspinal contributions to hyperalgesia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1999; 96: 7687-7692.
- Urban MO, Zahn PK, Gebhart GF. Descending facilitatory influences from the rostral medial medulla mediate secondary, but not primary hyperalgesia in the rat. *Neuroscience*, 1999; 90: 349-352.
- Verdugo R, Ochoa JL. Quantitative somatosensory thermotest. A key method for functional evaluation of small caliber afferent channels. *Brain*, 1992; 115: 893-913.
- Viisanen H, Pertovaara A. Influence of peripheral nerve injury on response properties of locus coeruleus neurons and coeruleospinal antinociception in the rat. *Neuroscience*, 2007; 146: 1785-1794.
- Villanueva L, Bouhassira D, Le Bars D. The medullary subnucleus reticularis dorsalis (SRD) as a key link in both the transmission and modulation of pain signals. *Pain*, 1996; 67: 231 – 240.
- Villanueva L. Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC) as a tool for exploring dysfunction of endogenous pain modulatory systems. *Pain*, 2009; 143: 161-162.
- Wang Z, Wang J, Li X, Yuan Y, Fan G. Interleukin-1 beta of Red nucleus involved in the development of allodynia in spared nerve injury rats. *Experimental Brain Research*, 2008; 188: 379-384.
- West WL, Yeomans DC, Proudfit HK. The function of noradrenergic neurons in mediating antinociception induced by electrical stimulation of the locus coeruleus in two different sources of Sprague-Dawley rats. *Brain Research*, 1993; 626: 127-135.
- Westlund KN. The dorsal horn and hyperalgesia. In: Cervero F, Jensen TS (Hrsg.). *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 81 (3rd series): Pain. Elsevier B.V. Amsterdam, 2006: 103-125.
- Westlund KN, Carlton SM, Zhang D, Willis WD. Direct catecholaminergic innervation of primate spinothalamic tract neurons. *Journal of Comparative Neurology*, 1990; 299: 178-186.
- Willis WD Jr. Dorsal root potentials and dorsal root reflexes: a double-edged sword. *Experimental Brain Research*, 1999; 124: 395-421.
- Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*, 1991; 44: 293-299.

- Xu M, Kontinen VK, Kalso E. Endogenous noradrenergic tone controls symptoms of allodynia in the spinal nerve ligation model of neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*, 1999; 366: 41-45.
- Xu M, Kim CJ, Neuberta MJ, Heinricher MM. NMDA receptor-mediated activation of medullary pro-nociceptive neurons is required for secondary thermal hyperalgesia. *Pain*, 2007; 127: 253-262.
- Yaksh TL. Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists. *Pain*, 1989; 37: 111-123.
- Yeomans DC, Clark FM, Paice JA, Proudfit HK. Antinociception induced by electrical stimulation of spinally projecting noradrenergic neurons in the A7 catecholamine cell group of the rat. *Pain*, 1992; 48: 449-461.
- Zambreanu L, Wise RG, Brooks JCW, Iannetti GD, Tracey I. A role for the brainstem in central sensitisation in humans. Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Pain*, 2005; 114: 397-407.
- Zemlan FP, Behbehani MM. Nucleus cuneiformis and pain modulation: anatomy and behavioral pharmacology. *Brain Research*, 1988; 453: 89-102.
- Zhuo M, Gebhart GF. Spinal serotonin receptors mediate descending facilitation of a nociceptive reflex from the nuclei reticularis gigantocellularis and gigantocellularis pars alpha in the rat. *Brain Research*, 1991; 550: 35-48.
- Zhuo M, Gebhart GF. Biphase Modulation of Spinal Nociceptive Transmisson From the Medullary Raphe Nuclei in the Rat. *Journal of Neurophysiology*, 1997; 78: 746-758.

7. Anhang

7.1. Zustimmung der Ethik-Kommission

**MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL**

ETHIK-KOMMISSION



19. FEB. 2009

Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Herrn
Prof. Dr. med. R. Baron
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Schwanenweg 20
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-18 31

Datum: 18.02.2009

Schittenhelmstraße 10
24105 Kiel

AZ: A 152/01

Studienplan: Der Einfluß von Haut- und Muskelschmerz auf zerebrale Aktivierungsmuster bei Hand- und Fingerbewegungen, dargestellt in der funktionellen Kernspintomographie
Erweiterung: Messung der Haut- und Muskeldurchblutung mit dem Diagnosegerät O2C

**Ihr Schreiben
vom:** 12.02.2009

Lieber Herr Baron,

die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel nimmt zu dem oben bezeichneten Versuchsplan die Änderung des Protokolls für die Patienten und Probanden zur Kenntnis.

Nach Durchsicht der Unterlagen durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Erweiterung der Studie keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Anmerkung: Nehmen Sie bitte in der Patienten/Probandeninformation noch auf, daß Sie mit einem neuen Gerät die Haut- und Muskeldurchblutung messen. Die Ethik-Kommission hat sich mit den Radiologen, insbesondere mit Herrn Jansen inzwischen darauf geeinigt, daß grundsätzlich alle MRT-Aufnahmen, die für wissenschaftliche Zwecke angefertigt werden, von einem Fach-Radiologen befundet werden müssen. Insofern muß auch hier die Patienten/Probandeninformation geändert werden.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

J. Schaub

Prof. Dr. med. Jürgen Schaub
Vorsitzender der Ethik-Kommission
der Medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel

7.2. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Olav Jansen, Direktor der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es unter seiner Leitung zu bearbeiten.

Besonderen Dank schulde ich Frau PD Dr. Janne Gierthmühlen für Ihre hervorragende Betreuung und ständige Hilfsbereitschaft, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Auch möchte ich meinen Eltern, meiner Freundin, meinen Geschwistern und meinem Freundeskreis für die uneingeschränkte Unterstützung danken, die sie mir zu jedem Zeitpunkt während des Schreibens dieser Arbeit gewährten.

Bedanken möchte ich mich zudem bei Herrn Dr. Patrick Stroman für seine Hilfestellungen und Beratungen, die den Einsatz des Spin-Echo fMRTs in Kiel erst ermöglichten. Ebenso danke ich Herrn Stephan Wolff für seine Hilfe während der experimentellen Durchführung, Herrn Prof. Dr. Ralf Baron für seine Unterstützung und hilfreichen Ratschläge sowie allen Probanden, die ihre Zeit für diese Studie zur Verfügung stellten.

7.3. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Torge Rempe
Geburtstag :	27.06.1985
Geburtsort:	Kiel
Eltern:	Dr. Udo Rempe, Gudrun Rempe
Geschwister:	Silke Rempe, Dr. Lasse Rempe

Schulbildung

'91-'95	Brüder-Grimm-Schule, Kronshagen
'95-'01	Gymnasium Kronshagen
'01-'02	Wickenburg High School, USA
31.05.2002	High School Diploma
'02-'04	Gymnasium Kronshagen
28.05.2004	Abitur

Zivildienst

04.10.04 – 31.12.04	Suchtklinik Elmschenhagen
01.01.05 – 30.06.05	Hof Kubitzberg, Altenholz

Studium

06.10.05 – 14.12.12	Christian-Albrechts-Universität, Kiel
01.09.06 – 30.09.06	Pflegepraktikum (Zentrum für Integrative Psychiatrie, Kiel)
21.08.2007	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: gut)
06.09.10 – 30.06.11	LLP/Erasmus - Programm (Universidad de Murcia, Spanien)
30.10.2012	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: sehr gut)

United States Medical Licensing Examination

24.06.2013	Step 2 CK (Score: 241)
09.09.2013	Step 1 (Score: 249)
03.03.2014	Step 2 CS

Famulaturen

04.08.08 – 31.08.08	Neurochirurgie (Klinik für Neurochirurgie, Kiel)
02.03.09 – 05.04.09	Psychiatrie (Zentrum für Integrative Psychiatrie, Kiel)
09.08.09 – 23.08.09	Neurologie (Klinik für Neurologie, Kiel)
24.08.09 – 13.09.09	Neuroradiologie (Walton Centre, Liverpool, Großbritannien)
01.03.10 – 31.03.10	Anästhesie (Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile)
09.08.10 – 24.08.10	Psychiatrie (Institutsambulanz Preetz)
21.03.11 – 02.04.11	Psychiatrie (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Spanien)
11.04.11 – 22.05.11	Neurologie (Hospital General Universitario Reina Sofia, Murcia, Spanien)

Praktisches Jahr

29.08.11 – 18.12.11	Innere Medizin
29.08.11 – 23.10.11	Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentinien
24.10.11 – 18.12.11	Maricopa Medical Center, Phoenix, USA
19.12.11 – 08.04.12	Psychiatrie (Zentrum für Integrative Psychiatrie, Kiel)
09.04.12 – 29.07.12	Chirurgie (Städtisches Krankenhaus Kiel)

Ärztliche Weiterbildung

seit dem 10.09.2013	Klinik für Neurologie, Kiel
---------------------	-----------------------------

Veröffentlichungen

Gierthmühlen J, Rempe T, Wolff S, Riedel C, Baron R, Stroman PW, Jansen O. S168 Spinal and Supraspinal Processing of Capsaicin-induced Hyperalgesia. *European Journal of Pain Supplements*, 2011; 5: 216.

Förderpreis für Schmerzforschung 2014 (2. Preis Grundlagenforschung):

Rempe T, Wolff S, Riedel C, Baron R, Stroman PW, Jansen O, Gierthmühlen J. Spinal and Supraspinal Processing of Thermal Stimuli: An fMRI Study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2014; 41(4): 1046-1055.

Rempe T, Wolff S, Riedel C, Baron R, Stroman PW, Jansen O, Gierthmühlen J. Spinal fMRI Reveals Decreased Descending Inhibition during Secondary Mechanical Hyperalgesia. *PLoS ONE* 9(11): e112325. doi:10.1371/journal.pone.0112325.